Aus dem Physiologischen Institut
der Freien Universität Berlin

Direktor: Professor Dr. H.-P. Koepchen

Kontraktilitätsverhalten isolierter, arbeitender Rattenherzen bei drei verschiedenen Temperaturen

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Claudia Weinsheimer, geb. Caspary
aus Mülheim an der Ruhr

1985

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549620_0013

Druck: Copy-Center in Dahlem
Ladenbergstraße 2-4
1000 Berlin 33
Tel. 831 40 25

Aus dem Physiologischen Institut
der Freien Universität Berlin

Direktor: Professor Dr. H.-P. Koepchen

Kontraktilitätsverhalten isolierter, arbeitender Rattenherzen bei drei verschiedenen Temperaturen

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Claudia Weinsheimer, geb. Caspary
aus Mülheim an der Ruhr

Referent: Prof. Dr. H. D. Schmidt

Korreferent: Prof.Dr.Dr. U. Hegel

Gedruckt mit der Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 21.11.1985

Inhaltsverzeichnis

		Seite
1.	Einleitung	
1.1	Das Präparat	5
1.2	Die Verschlechterung	7
1.3	Die Kontraktilität	7
1.4	Die Beeinträchtigung der Kontraktilität	9
2.	Material und Methodik	10
2.1	Die Versuchstiere und die Narkose	10
2.2	Die Lösung	10
2.3	Die Präparation	10
2.4	Künstlicher Kreislauf	11
2.41	Langendorff-Präparationsteil	11
2.42	Geschlossener Kreislauf	12
2.5	Hämodynamische Parameter	15
2.6	Versuchsdurchführung	16
2.7	Statistische Tests	21
3.	Ergebnisse	22
3.1	Ventrikelfunktionskurven über drei Stunden	22
3.2	Verlauf der vier Kontraktilitätsparameter während der dreistündigen Beobachtungszeit bei unterschiedlicher Temperatur	25
3.3	Statistische Tests - Überprüfung der Ergebnisse	32
3.4	Parametervergleich	46
3.5	Coronarfluß	51
3.6	pO_2-Partialdrucke im Coronarperfusat	53
3.7	Herzfrequenz	54

4. Diskussion		Seite
4.1	Die Herzgüte	57
4.2	Das Perfusionsmedium	68
4.3	Das Präparat	70
4.4	Der künstliche Kreislauf	71
4.5	Der Sauerstoffverbrauch	72
4.6	Das zugefügte Substrat	81
4.7	Die Denervierung	87
4.8	Die Herzfrequenz	88
4.9	Der Coronarfluß	92
4.10	Andere Faktoren	93
4.11	Die Temperatur	95
4.12	Die Stabilität	98
5. Ausblick		99
6. Zusammenfassung		100
7. Literatur		101

Tabelle der in dieser Arbeit verwandten Abkürzungen

dp/dt_{max}	= maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit (hier, bezogen auf den linken Ventrikel)
EDP	= enddiastolischer Druck
Stand.Fluß	= ein bei fest vorgegebenem Standard-EDP gemessener Aortenflußwert aus der Ventrikelfunktionskurve
Stand.dp/dt_{max}	= ein bei fest vorgegebenem Standard-EDP gemessener dp/dt_{max}-Wert aus der dp/dt_{max}-Antwortkurve
$\triangle$Fluß	= Steigung des Geradenanteiles der Ventrikelfunktionskurve
$\triangle dp/dt_{max}$	= Steigung des Geradenanteils der dp/dt_{max}-Antwortkurve
O_2	= Sauerstoff
pO_2	= Sauerstoffpartialdruck
CF	= Coronarfluß
HF	= Herzfrequenz
V_{pm}	= maximale Verkürzungsgeschwindigkeit
$t - V_{pm}$	= Zeit bis zum Erreichen von V_{pm}
$t - dp/dt_{max}$	= Zeit bis zum Erreichen von dp/dt_{max}
$V\,ce_{max}$	= Maximum in der Verkürzungsgeschwindigkeit des kontraktilen Elementes
V_{max}	= maximale Verkürzunggeschwindigkeit bei der Belastung Null
s = SD	= Standardabweichung
SDM	= mittlere Standardabweichung
CfdI	= Konfidenzintervall
p	= Wahrscheinlichkeit
c	= Korrelationskoeffizient
FG	= Frischgewicht
TG	= Trockengewicht

1. Einleitung

1.1 Das Präparat

Um hämodynamische, metabolische und biochemische Funktionen des Herzens zu untersuchen, ist man seit langem bemüht, auf einfachste funktionelle Einheiten zurückzugehen. Ziel ist es, ein isoliertes Herzpräparat zu entwickeln, das in physiologischer Weise ungeschädigt über Stunden betrieben werden kann.
Starling 1915 (97) isolierte das Herz aus dem großen Körperkreislauf. Die Lungen als physiologischer Oxygenator blieben für den Sauerstoffaustausch bei künstlicher Beatmung erhalten. Dieses Präparat ist seither als Herzlungenpräparat (HLP) in der Literatur bekannt. (31,98,42,74) Es hat allerdings den Nachteil, spontan insuffizient zu werden (74).
Stundenlang schlagen kann ein Herz dagegen, wenn es in Anlehnung an die von Langendorff 1895 (53) beschriebene Technik betrieben wird. Es ist dabei die Aorta an ein künstliches System angeschlossen, das mit einem bestimmten Druck Medium auf die Aortenklappen drückt. Die Coronargefäße können somit perfundiert werden, während der linke Ventrikel leer schlägt (61,104,67,28,29).Dieses Herzpräparat verrichtet allerdings keine äußere Arbeit.
Ein isoliertes Herzpräparat, das auch äußere Arbeit verrichtet,beschreibt Lorber 1953 (55) als modifiziertes Modell nach Daly und Thorpe 1933 (27). Es werden dabei sowohl der Lungen- als auch der Körperkreislauf durch ein künstliches System ersetzt. Dieses Präparat besitzt allerdings wenig stabile hämodynamische Verhältnisse.
In dieser Beziehung stabiler verhält sich das isolierte Herz, das unterstützt wird durch den Anschluß an den Kreislauf eines anderen Tieres. Bei diesem sogenannten ISH (isolated supported heart) übernimmt das unter-

stützende Tier die Funktion von großem und kleinem Körperkreislauf (58,39). Durch das Verknüpfen mit einem anderen Organismus sind jedoch eine Reihe von Faktoren, die das Herz beeinflussen, nicht mehr genau kontrollierbar. Zum Beispiel können Hormone oder Abbauprodukte im Blut unerkannte Wirkungen am isolierten Herzen auslösen. Man ist daher bestrebt, genau definierbare, künstliche Blutersatzmittel zur Perfusion zu verwenden (50,93).

Häufig wird mit der von Krebs und Henseleit 1932 (50) angegebenen Bikarbonatpufferlösung experimentiert (11, 61,67,29). Sie bietet neben der genau definierbaren Zusammensetzung den Vorteil, daß sie kein weiteres metabolisierendes System in Form von Erythrozyten enthält.

Einen Versuchsstand, an dem isolierte, arbeitende Herzen mit einem künstlichen Perfusionsmedium perfundiert werden, beschreibt Neely 1967 (65). Unter Verwendung eines verbesserten salinen Perfusionsmediums mit Insulin und Pyruvatzusatz gibt Bünger 1979 (22) an, daß dieses Präparat 90 Minuten stabil sei. Das Herz konnte also unter definierten und reproduzierbaren Bedingungen perfundiert werden. Diese Art von Präparat sollte die idealen Voraussetzungen bieten zur quantitativen Analyse von Herzfunktion, Metabolismus und Coronarsystem, so, wie es seit langem gefordert wird.

In vorliegender Arbeit wurde ein derartiges isoliertes Herzpräparat, das äußere Arbeit verrichtet, gewählt und unter künstlichen, definierten Bedingungen perfundiert. Vorversuche zeigten jedoch keine Stabilität der hämodynamischen Funktion.
Somit sollte das Verhalten von Rattenherzen unter den definierten Bedingungen eines künstlichen Kreislaufes dargestellt werden und zusätzlich anhand eines Temperaturvergleiches zwischen drei Kollektiven bei 29°C, 33°C und 37°C eine Aussage über die Ursache der möglicherweise ab-

zulesenden Verschlechterung diskutiert werden.

1.2 Die Verschlechterung

In klinischer Sicht spricht man von Herzverschlechterung, wenn ein Spektrum vieler Symptome oder physikalischer Zeichen vorliegt: vor allem Anstieg des zentralvenösen Druckes, Ödeme, Kurzatmigkeit, Tachykardie und zusätzliche Herztöne deuten auf ein bevorstehendes Herzversagen hin (15,56,57). Sarnoff und Berglund haben 1954 (79) das Verständnis der Herzverschlechterung in der Arbeitscharakteristik des Herzens gesucht: ein normal denerviertes Herz beschreibt nach Frank und Starling 1920 (97) eine Herzfunktionskurve, wobei es je nach Füllungszustand (Vordehnung) in der Diastole ein bestimmtes Volumen in der darauffolgenden Systole auswirft. Die Pumpcharakteristik wird jedoch durch die Muskelcharakteristik des Herzens beeinflußt. Von den kontraktilen Eigenschaften der Muskulatur hängt ihr Vermögen zur Arbeitsfähigkeit ab. Ist diese beeinträchtigt, erreicht die Auswurfmenge bei einem bestimmten venösen Druck nicht mehr das normale Maß. Die Herzfunktionskurve ist auf ein geringeres Niveau gesunken. Nach Sarnoff erscheint die Starling´sche Herzfunktionskurve als eine mögliche Kurve aus einer ganzen Kurvenfamilie, deren Verlauf von der Kontraktilitätsbeschaffenheit des Herzens bestimmt wird. Verschlechterung bedeutet damit: Abnahme der Kontraktilität, und die klinischen Symptome des Herzversagens sind als Folgezustand hierzu zu sehen.

1.3 Die Kontraktilität

Die Güte eines Herzens wird an seiner Kontraktilität gemessen. Als für das Herz spezifischer Parameter wurde die Kontraktilität bisher von einer Reihe von Autoren

versucht zu beschreiben. Verwendung finden vor allem: V_{max}, $V\,ce_{max}$, $t - V_{max}$, $t - dp/dt_{max}$ und dp/dt_{max}. Jedoch ist keiner dieser Parameter eindeutig vordehnungsunabhängig. Es gibt also keine Möglichkeit, die Kontraktilität direkt zu messen.
Wenn gewisse Voraussetzungen erfüllt sind, ist die einfachste Methode, Kontraktilitätsänderungen festzustellen, die Messung von dp/dt_{max} (100,73,85). Ist das Herz in der Diastole von einer bestimmten Flüssigkeitsmenge vorgedehnt -besitzt es also einen bestimmten enddiastolischen Druck `EDP´- , so bewirkt der Ventrikel in der Systole eine entsprechend maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit `dp/dt_{max}´, mit der die Füllung beschleunigt wird. Dieser maximale Wert wird jedoch unter anderem sinken, wenn die Kontraktilität des Myokardes abnimmt.
In vorliegender Arbeit wurden vier Kontraktilitätsparameter verwendet:

1) dp/dt_{max} bezogen auf einen festgelegten Standard-EDP
2) die Auswurfmenge bezogen auf einen festgelegten Standard-EDP
3) die numerische Steigung der Herzfunktionskurve nach Frank-Starling (siehe 1.2) aus Vordehnungsänderung und Auswurfsänderung
4) die numerische Steigung einer dp/dt_{max}-Antwortkurve aus Vordehnungsänderung und dp/dt_{max}-Änderung

Mit diesen Kontraktilitätsbetrachtungen sollten sowohl die Pump- als auch die Muskelcharakteristik der Herzen berücksichtigt und Änderungen der Kontraktilität umfassend und sensibel aufgezeigt werden. Denn eine stabile Kontraktilität ist Voraussetzung für ein stabiles isoliertes Herzpräparat.

1.4 Die Beeinträchtigung der Kontraktilität

Die Beeinträchtigung der Kontraktilität ist von mechanischen und metabolischen Ursachen her möglich. Eine Überdehnung des Ventrikels durch zum Beispiel eine Aortenklappenstenose läßt die elastischen Elemente des Myokardes so weit auseinandertreten, daß eine Kontraktion unmöglich wird. Ebenso senken Verfettung oder Verkalkung der Herzmuskulatur die Kontraktilität. Im Metabolismus können sowohl Substratmangel als auch -überangebot in die elektromechanische Kopplung eingreifen und kontraktilitätsmindernd wirken: Elektrolytverschiebungen beeinträchtigen zum Beispiel das Aktionspotential, das Kalziumangebot die direkte Funktion der elastischen Fasern, Sauerstoff und Glukose die Energiebereitstellung, um nur einen Teil der zusammenspielenden Faktoren aufzuzählen.
Zudem wird ein herzprotektiver Leberfaktor diskutiert, der für die Verschlechterung des Herzens nach Isolation vom großen Körperkreislauf verantwortlich gemacht wird (76,90,2).

Durch die Versuche bei drei verschiedenen Temperaturklassen sollte abschätzbar werden, welche Verschlechterungsgründe für das isolierte, arbeitende Herzpräparat mit salinem Perfusionsmedium wahrscheinlich sind.

2. Materialien und Methodik

2.1 Versuchstiere und Narkose

Für die Experimente wurden Albino-Ratten der Rasse 'Wistar' mit einem mittlerem Gewicht von 330 ± 50 g verwandt. Narkosemittel war Pentobarbital, das mit einer Dosierung von 5 mg/ 100g Körpergewicht intraperitoneal appliziert wurde. Bei unzureichender Narkosetiefe wurde bis zu einer Gesamtdosis von 7 mg/ 100 g Körpergewicht nachgespritzt.

2.2 Lösung

Als Perfusionsmedium zirkulierte ein modifizierter KREBS-HENSELEIT- Bikarbonatpuffer, bestehend aus (mMol/l): NaCl 50; $NaHCO_3$ 25; KCl 4,75; KH_2PO_4 1,2; $MgSO_4$ 2,43; $CaCl_2$ 2,5; Glucose 5,5 .
Sein pH -Wert betrug 7,2989 mit der Standardabweichung von SD = 0,06411 bei 33°C Temperatur.
Der Puffer wurde mit einem Gasgemisch aus 95% O_2 und 5% CO_2 gesättigt (50).

2.3 Präparation

Zunächst wurde die Vena femoralis der narkotisierten Tiere aufgesucht und dort Liquemin^R(2,5 mg) zur Gerinnungsverzögerung injiziert. Daran anschließend wurden Abdomen und Thorax eröffnet und das schlagende Herz herausgetrennt. Es wurde sofort in eisgekühlte KREBS-HENSELEIT-Lösung (0°C) gegeben und darin bis zur Überführung an den künstlichen Kreislauf stillgestellt. Da nur eine kurze Ischämiezeit zu überbrücken war, wurde keine separate kardioplege Lösung verwandt.

2.4 Künstlicher Kreislauf

Die Apparatur des künstlichen Kreislaufes besteht aus zwei Teilen (siehe Abb.1) :

a) dem `LANGENDORFF-Präparationsteil´- siehe gestrichelte Linie (2.41)

b) dem `geschlossenen Kreislauf´ - siehe durchgezogene Linie (2.42).

2.41 LANGENDORFF-Präparationsteil :

Unter einem LANGENDORFF - Präparat versteht man eine Versuchsanordnung, bei der ein Herz von der Aorta aus retrograd perfundiert wird.

Der LANGENDORFF-Präparationsteil wurde benutzt, um das Herz mit möglichst geringer Ischämiedauer in den vollständig geschlossenen Kreislauf einzubringen. Hierbei wurde die Aorta nach der von Langendorff (53) beschriebenen Technik an ihrem Ursprung aus dem linken Ventrikel aufgesucht und in eine Kanüle (Ao) eingebunden. Aus der Kanüle floß Perfusionslösung, die aus einem Vorratsgefäß (V_2) stammte, retrograd in die Aorta und versorgte die Coronargefäße.

Das Herz begann wieder zu schlagen.

Die Temperatur des Vorratsgefäßes wurde durch einen Thermostat ständig konstant gehalten, das Perfusionsmedium mittels eines Gaszulaufes mit 95% O_2 und 5% CO_2 äquilibriert. Durch die Höhe des Vorratsgefäßes wurde ein mittlerer Aortendruck von 90 mbar gewährleistet.

Der genaue Zeitgang stellte sich folgendermaßen dar:

- Einschalten des LANGENDORFF-Zulaufes, so daß die Lösung, die auf die jeweils für den Versuch bestimmte Temperatur angewärmt war, langsam aus der Aortenkanüle heraustropfte;
- Präparation des Tieres mit Eröffnung des Thorax und Heraustrennen des Herzens (2-4 min);
- Sofortiges Stillstellen des Herzens in eisgekühlter

Lösung (0,5 min);
- Aufsuchen der Aorta. Herausnahme des Herzens aus dem Kühlgefäß und Fixierung an der Aortenkanüle (1-2 min);
- Öffnung des vollen LANGENDORFF-Zulaufes;

Auf diese Weise wurde das Herz möglichst geringer Ischämie ausgesetzt.
Die Zeit von der Thoraxeröffnung bis hin zum Anschluß des Herzens an den vollen LANGENDORFF-Zulauf betrug durchschnittlich 4, maximal 7 Minuten.

Auf die Möglichkeit, das Herz zu präparieren, während mit eisgekühlter Lösung in situ perfundiert wird, ist verzichtet worden. Die Kanülierung der Aorta nimmt nämlich eine gewisse Zeit in Anspruch, so daß das hier gewählte Vorgehen ein schnelleres Stillstellen des Herzens und damit eine geringere Sauerstoffschuld gewährleistet.

Im weiteren Verlauf wurde das Herz von etwaigen Resten an Herzfett, Herzbeutel oder Lungengewebe freipräpariert. Für den ungehinderten Abfluß venöser Lösung aus dem rechten Herzen wurde durch Inzision der Arteria pulmonalis vor der Bifurkation gesorgt. Das so abtropfende Perfusat entsprach bei der vorliegenden ausschließlichen Linksherzpräparation dem Coronarfluß und konnte zur quantitativen und qualitativen Analyse aufgefangen werden.

2.42 Geschlossener Kreislauf :
Der geschlossene Kreislauf entspricht der eigentlichen Versuchsapparatur. In ihm wird das Herz in physiologischer Weise betrieben. Hier erst verrichtet es innere und äußere Arbeit, indem Flüssigkeit, die vom linken Vorhof in den linken Ventrikel gelangt, gegen einen künstlichen Widerstand ausgeworfen wird.

Es wurde folgendermaßen vorgegangen :

An dem retrograd perfundierten Herzen wurde der linke Vorhof aufgesucht und in der durch Inzision der vier Venae pulmonales entstandenen Öffnung eine zweite Kanüle eingebunden. Anschließend erfolgte die Abklemmung des Zulaufes vom LANGENDORFF-Perfusionsteil an der Gabelung zum geschlossenen Kreislaufsystem (H), worauf das Herz seine physiologische Arbeit aufnehmen konnte.
Der Kreislauf wurde dabei von einem zweiten Vorratsgefäß (V_1) mit Perfusionsmedium versorgt. Dieses war ebenfalls temperiert und von dem Gasgemisch aus 95% O_2 und 5% CO_2 durchströmt. Eine regelbare Pumpe (P_1) ermöglichte unterschiedliche Volumenangebote von diesem Vorratsgefäß aus an das Herz.

Zwischen der Pumpe (P_1) und dem linken Vorhof (LA) war ein Überlauf zum Vorratsgefäß mit einem starren Widerstand (R_1) eingeschaltet. Die von der Pumpe (P_1) bewirkbare Änderung des Volumenangebotes am Herzen konnte hierüber besonders gleichmäßig erfolgen.
Die durch die Aortenkanüle ausgeworfene Flüssigkeit trat zunächst in einen luftgefüllten Glaszylinder (W_2) aus, der für eine Verminderung der Beschleunigungsarbeit in Systole und einen gleichmäßigen Lösungsabfluß in Diastole verantwortlich ist, also einen natürlichen Windkessel simulierte (40). Daran schlossen sich ein pressluftgepufferter Widerstand (R_2) aus weichen Gummischläuchen an, der einen konstanten Aortendruck unabhängig vom Aortenstromvolumen ermöglichte.

Der Auswurf aus der Aortenkanüle und das aus dem rechten Herzen abtropfende Coronarperfusat traten am Vorratsgefäß (V_1) zusammen und rezirkulierten von dort aus.
Die Mikrofilter (F_1 und F_2) entfernten größermolekulare organische und anorganische Fremdkörper (<3,5 µ) aus der Lösung.
Der Membranoxygenator (O) kurz vor dem Herzen sättigte die Lösung mit 95% O_2 und 5% CO_2 .

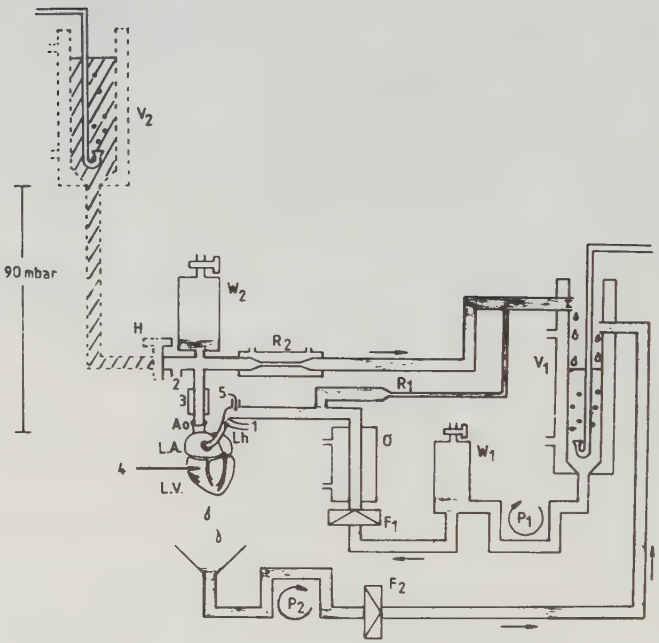
Abb.1 : Versuchsstand des künstlichen Kreislaufs

----- (gestrichelte Linie) symbolisiert den LANGENDORFF'schen Präparationsteil,
——— (durchgezogene Linie) symbolisiert den geschlossenen Teil des künstlichen Kreislaufes.
Die eingezeichneten Abkürzungen bedeuten:

Ao = Aortenkanüle
Lh = Kanüle im linken Vorhof
LA = linkes Atrium
LV = linker Ventrikel
P_1 = regelbare Pumpe
P_2 = Pumpe
V_1,V_2 = temperierte und belüftete Vorratsgefäße
W_1,W_2 = künstliche Windkessel
R_1 = starrer Widerstand
R_2 = dynamischer Widerstand
F_1,F_2 = Mikrofilter
O = Membranoxygenator
H = Hahn zur Abklemmung des LANGENDORFF'schen Perfusionsteiles

An den mit Zahlen gekennzeichneten Stellen konnten folgende Messungen vorgenommen werden:

1 : Messung des linken Vorhofdruckes
2 : Messung des Aortendruckes
3 : Messung des Aortenauswurfes (Flußes)
4 : Über ein Katheter-Tip-Manometer, welches in einem flüssigkeitsgefüllten Zylinder mit Einstichkanüle für den linken Ventrikel befestigt war, Messung des intraventrikulären Druckes und damit auch des enddiastolischen Druckes sowie des dp/dt_{max}
5 : Temperaturmessung


V2
90 mbar
W2
H
R2
R1
V1
2
3
5
Ao
1
Lh
L.A.
4
L.V.
6
6
6
6
W1
F1
P1
F2
P2

Die Präparationsdauer von der Isolation des Herzens bis zum Anschluß an den künstlichen Kreislauf betrug durchschnittlich 15 Minuten, höchstens 22 Minuten.

2.5 Hämodynamische Parameter

Mit einem BRUSH-Sechskanal-Schreiber wurden folgende Parameter kontinuierlich aufgezeichnet:

- (1) der Vorhofdruck im linken Atrium über einen STATHAM-Druckwandler P 23BB; dieser befand sich kurz vor der Vorhofkanüle;
- (2) der Aortendruck über einen STATHAM-Druckwandler P 23DB kurz hinter der Aortenkanüle;
  Die Verstärkung der von den Druckwandlern aufgenommenen Signale erfolgte über BMT-Linearverstärker;
- (3) der Aortenauswurf mit einem elektromagnetischen Flußkopf von 2mm ø , STATHAM, der kurz hinter der Aortenkanüle in den Kreislauf eingefügt war; die obere Grenzfrequenz für die Aufzeichnung lag bei 100 Hz;
- (4) a) die Druckentwicklung im linken Ventrikel mit einem Katheter-Tip-Manometer MILLAR PC 480 , wobei ein BMT-Linearverstärker den enddiastolischen Druck (EDP) anzeigte;
  b) die erste Ableitung der maximalen Druckanstiegsgeschwindigkeit im linken Ventrikel dp/dt_{max}; sie wurde mit Hilfe eines BMT-Differenzierverstärkers mit einer Grenzfrequenz von 100 Hz aufgezeichnet;

die beiden letzten Meßgrößen wurden erst nach Bestimmung der ersten Herz-Funktionskurve und anschließendem Einstich der am Katheter-Tip-Manometer befindlichen Meßkanüle in den linken Ventrikel gemessen;

- (5) die Temperatur, welche kurz vor dem linken Atrium über einen Digitalmeßfühler auf 0,1 Grad genau bestimmt wurde;

Zusätzlich erfolgte die Messung der Herzfrequenz mit einem Herzratenmeter ECG EA 501; sie ergab sich aus der EKG-Ableitung des Herzens über die beiden eingebundenen Kanülen.
Vor jedem neuen Versuch erfolgte die Eichung aller Meßgeräte und Überprüfung der regelrechten Anzeige auf dem BRUSH-Sechskanal-Schreiber.

2.6 Versuchsdurchführung

Im Anschluß an die Isolation des Herzens wurde dieses in den LANGENDORFFschen Teil des künstlichen Kreislaufs eingebracht.Dort konnte es bei retrograder Perfusion ungehindert schlagen, während die weitere Präparation erfolgte. Nach der Umstellung auf den geschlossenen Teil des künstlichen Kreislaufs wurde die erste Qualitätstestung des Herzpräparates durchgeführt. Eventuell geschädigte Herzen sollten von vorne herein ausscheiden. Es wurde dazu nach der von Starling 1915 (97) beschriebenen Methode eine im folgenden als Herz-Funktionskurve bezeichnete Funktion aufgezeichnet:

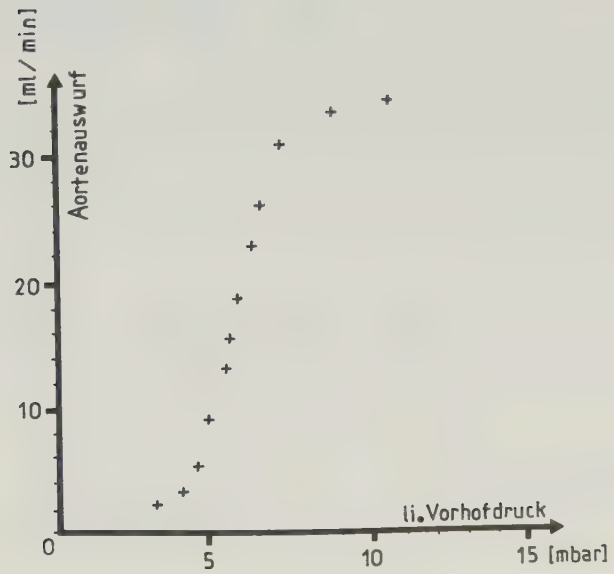
Über die regelbare Pumpe (P_1) erhielt das Herz ein geringes Volumen angeboten und wurde dementsprechend nur gering vorgedehnt. Dem Arbeitsdiagramm folgend warf es gegen den in allen Versuchen konstant gehaltenen mittleren Aortendruck von 100 mbar ein bestimmtes geringes Volumen aus. Kontinuierliche Steigerung des Volumenangebotes und damit des intrakardialen enddiastolischen Druckes bewirkte eine ständige Erhöhung des Auswurfes, bis die kontraktilen Eigenschaften des Herzens eine natürliche Grenze setzten (Plateaubereich).

Eine Sigmoidkurve entstand (siehe Abb.2).
Die Steilheit des ansteigenden Teiles dieser Sigmoidkurve wurde als Qualitätsmerkmal für ein Herz bei Versuchsbeginn angesehen.Für den Fall, daß sich eine Steigung kleiner als 5 ml/mbar ergab, führte dies zum Ausschluß des Präparates vom Versuchskollektiv.
Bei der Berechnung der Steigung mit Hilfe der linearen Regression (siehe 2.7) muß ein von Versuch zu Versuch konstanter Maßstab der darin eingehenden Größen vorausgesetzt sein. Ein wechselndes Verhältnis der Abszissenwerte zu den Koordinatenwerten würde sonst trotz gleicher Herzleistung eine unterschiedliche Geradensteigung ergeben.Ein Vergleich zweier Herzen könnte dann über die Steigung nicht möglich sein.
Präparate, die eine höhere Steilheit als 5 ml/mbar (Aortenauswurf/linker Vorhofdruck) im Geradenanteil der Herz-Funktionskurve erzielten, gingen in die Versuchsserie ein. In den linken Ventrikel solcher Herzen wurde der Zylinder eingestochen, in dessen Innerem das Katheter-Tip-Manometer befestigt war. Der jeweilige Versuch konnte beginnen.
Es wurde darauf geachtet, daß dies stets 30 min nach Isolation des Herzens der Fall war.
Der Versuch bestand in 3-stündiger Beobachtung des Herzens in Hinblick auf seine Kontraktilität. Als Kriterium hierfür wurden alle 30 min Ventrikelfunktions- und dp/dt_{max}-Antwortkurven erstellt.Im Gegensatz zu den oben beschriebenen Herzfunktionskurven konnte dazu über das Katheter-Tip-Manometer der enddiastolische Druck (EDP) und nicht nur der linke Vorhofdruck abgelesen werden.
Wie bei der Herzfunktionsmessung wurde der EDP über die regulierbare Pumpe (P_1) für die Messung langsam gesteigert und der ebenfalls zunehmende Aortenfluß hierzu aufgezeichnet. Es entstand eine wiederum sigmoide Ventrikelfunktionskurve mit ebenfalls einem geradlinigen mittleren Abschnitt. Die Steigung dieses Anteiles der Ventrikelfunktionskurve - berechnet aus der linearen Regression - wurde als ein Kontraktilitätskriterium verwandt.

Abb.2 : Sigmoidkurve der Herzfunktionsprüfung

Bei konstantem mittleren Aortendruck (afterload) wirft das Herz infolge kontinuierlicher Steigerung des enddiastolischen Druckes (angezeigt über den linken Vorhofdruck) ein zunehmendes Schlagvolumen aus. Die Steilheit des Anstiegs zeigt die Qualität eines Herzens zu Versuchsbeginn an.

Herzfunktionskurve 33°C
Ratte Nr :32



Über das Katheter-Tip-Manometer konnte gleichzeitig die Druckanstiegsgeschwindigkeit einer linksventrikulären Kontraktion bestimmt werden. Die langsame Steigerung des EDP über die Pumpe (P_1) ergab auch für die Druckanstiegsgeschwindigkeit - und zwar die maximale Druckanstiegsgeschwindigkeit dp/dt_{max} - eine sigmoide Funktion.
Die Steigung im geradlinigen Anteil hierfür lieferte eine dp/dt_{max}-Antwortkurve, die als zweites Kontraktilitätskriterium benutzt wurde.
Zur Beobachtung der Kontraktilität erfolgte also halbstündig eine ca. 5 min dauernde Funktionsmessung, wobei als Pumpparameter die Ventrikelfunktionskurve über Aortenfluß/EDP und als Muskelparameter die dp/dt_{max}-Antwortkurve über dp/dt_{max} / EDP erstellt wurden.
Außer diesen Kurven galt die Steigung des linearen Anstiegteils als Kontraktilitätskriterium.
Zwischen den Messungen wurde das Präparat bei mittlerem Belastungszustand gehalten, das heißt : es befand sich an einem Punkt im oberen Drittel des linearen Anstiegs der Funktionskurve; in der Regel sollte dabei ein Auswurf von mindestens 20 ml/min erzielt werden.
Zusätzlich wurde alle 30 min der Coronarfluß gemessen und die Herzfrequenz notiert. Alle 60 min erfolgte eine Untersuchung der coronarvenösen Lösung auf ihren Sauerstoffpartialdruck mit einem Radiometer Copenhagen ABL 2 .
Die Versuche unterteilten sich in drei Temperaturklassen; 12 Versuche bei 29° C , 12 Versuche bei 33°C und 12 Versuche bei 37° C.
Die Versuche mit den drei Temperaturgruppen wurden alternierend durchgeführt (Triplettbildung).

2.7 Statistische Tests

Für die statistischen Tests wurden die Mittelwerte nach der Formel

$$\bar{x} = \frac{1}{N} \cdot \sum_{i=1}^{N} x_i \quad \text{berechnet,}$$

die Standardabweichung über

$$s = \sqrt{\frac{1}{N-1} \cdot \sum_{i=1}^{N} (x_i - \bar{x})^2}$$

die mittlere Standardabweichung über

$$SDM = \frac{s}{\sqrt{N}}$$

das Konfidenzintervall über

$CfdI = SDM \cdot Z$, wobei Z dem Wert entspricht, der bei vorgegebener Vertrauensgrenze (hier $p < 0{,}01$) aus den statistischen Tabellen für ein gewähltes N ablesbar wird.

Für die Berechnung des (Pearson - Bravaisschen -) Korrelationskoeffizienten `c´ wurde die Formel

$$c = \frac{\sum_{i=1}^{N} (x_i - \bar{x}) \cdot (y_i - \bar{y})}{\sqrt{\sum_{i=1}^{N} (x_i - \bar{x})^2 \cdot \sum_{i=1}^{N} (y_i - \bar{y})^2}}$$

verwandt; dabei entsprechen $\bar{x}$ und $\bar{y}$ den arithmetischen Mittelwerten, N bezeichnet die Anzahl der Wertepaare.

Für die Koeffizienten der linearen Regressionsfunktion $y = a x + b$ gilt :

$$a = \frac{\sum_{i=1}^{N} x_i \cdot y_i \; - \; N \cdot \bar{x} \cdot \bar{y}}{\sum_{i=1}^{N} x_i^2 \; - \; N \cdot \bar{x}^2}$$

$$b = \bar{y} - a\,\bar{x}$$

Im STUDENT- t - Test für gepaarte Stichproben (30) waren (n-1) Freiheitsgrade, im STUDENT- t - Test für unverbundene Stichproben ($n_1 + n_2 - 2$) Freiheitsgrade angenommen worden.
Die Testwerte wurden anhand der Geigy- Tabellen (30) abgelesen.
Im parameterfreien Test vom SMIRNOW- Typ (23) sowie in den STUDENT- Test-Verfahren wurde die Signifikanzgrenze bei $p < 0{,}01$ festgelegt.

3. Ergebnisse

3.1 Ventrikelfunktionskurven über drei Stunden

Dreißig Minuten nach Isolation des Herzens wurde die erste Funktionsmessung des linken Ventrikels durchgeführt. Die Originalregistrierung (Abb.: 3) zeigt den Auszug aus einer typischen Messung :
Die stufenförmige Steigerung der Volumenzufuhr über die regelbare Pumpe (P_1) (siehe Abb. 1) bewirkte eine Erhöhung des enddiastolischen Druckes `EDP´(angezeigt durch den linken Vorhofdruck) und, daraus resultierend, eine Zunahme des Aortenflußes sowie der maximalen Druckanstiegsgeschwindigkeit `dp/dt_{max}´.
Der mittlere Aortendruck zeigte leichte Pulsschwankungen um $\pm$ 2 mbar während der Messung.
Die Messung wurde beendet, sobald eine gleichmäßige Zunahme des EDP nur noch eine minimale Steigerung

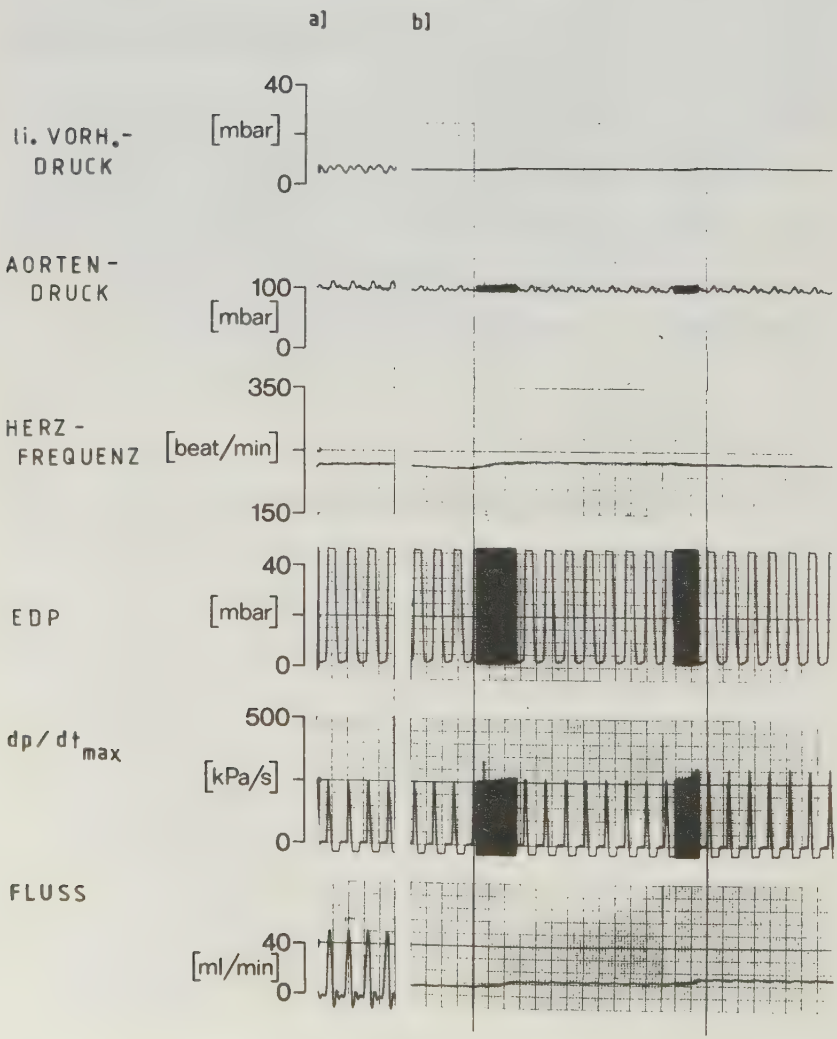
Abb. 3 : a) Originalregistrierung aller gemessenen hämodynamischen Parameter und der Herzfrequenz

Alle Meßwerte sind phasisch registriert.

b) Ausschnitt aus einer Ventrikelfunktionsmessung des linken Herzens

Die Steigerung des enddiastolischen Druckes EDP -hervorgerufen durch Erhöhung der Umdrehungszahl der Pumpe (P_1)- geht einher mit einer Steigerung der Druckanstiegsgeschwindigkeit dp/dt_{max} sowie des Aortenstromvolumens.

ORIGINALREGISTRIERUNG RATTE NR: 8 37° C



des Flusses oder des dp/dt_{max} zur Folge hatte - (das heißt, das Plateau der Sigmoidkuve erreicht war) - . Bis zu der nächsten Messung blieb das Herz -wie in 2.6 beschrieben- im oberen Drittel des linearen Anstiegs seiner Funktionskurve. Alle halbe Stunde erfolgte eine neue Funktionsmessung.
Abb.: 4 zeigt die Ergebnisse eines typischen Versuches bei 37°C und bei 33°C . Innerhalb der drei Stunden erfolgten 7 Messungen, die mit a (= 30 min nach Isolation des Herzens) bis g (= 210 min nach Isolation des Herzens) bezeichnet wurden. Der Geradenanteil der Sigmoidkurve wurde ausgewählt und nach Berechnung als Regressionsgerade eingezeichnet. Die durchgezogene Linie markiert hierbei das Intervall, innerhalb dessen alle Punkte zur Regressionsbestimmung herangezogen wurden.
Es ist ablesbar, daß mit zunehmender Versuchsdauer die Regressionsgeraden jeweils nach rechts verschoben sind, das heißt, ein bestimmter Schlagvolumen- bzw. dp/dt_{max}-Wert nur mit zunehmend höheren enddiastolischen Drucken erreicht wird. Außerdem flachen die Steilheiten der Regressionsgeraden über die drei Stunden hinweg zunehmend ab. Dies bedeutet für die Kontraktilität des Herzens und damit seinen Leistungszustand eine fortschreitende Verschlechterung.

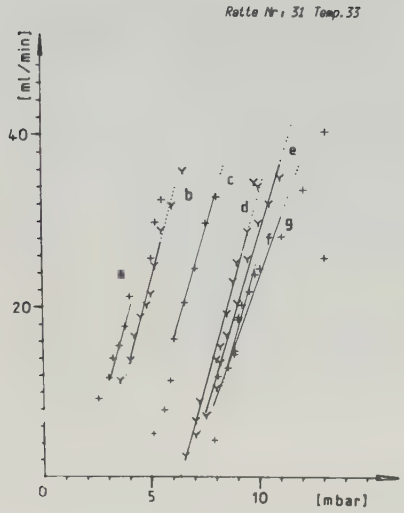
3.2 Verlauf der vier Kontraktilitätsparameter während der dreistündigen Beobachtungszeit bei unterschiedlicher Temperatur

Wie in 2.6 beschrieben, wurden vier Kontraktilitätskriterien zur Beobachtung der Leistungsfähigkeit des Herzens herangezogen:

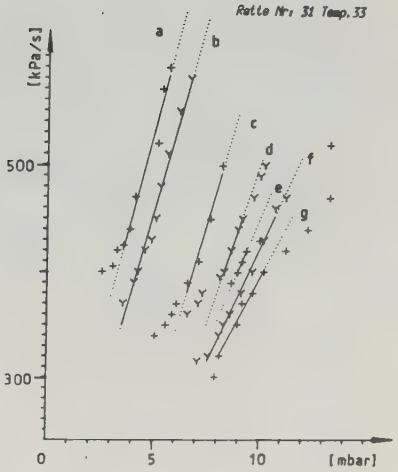
Abb. 4 : Veränderung der Funktionskurven (Aortenfluß-antwortkurve und dp/dt_{max}-Antwortkurve) bei zwei Ratten aus dem 37°C - und dem 33°C - Temperaturkollektiv während 3-stündiger Beobachtungszeit

Jede halbe Stunde wurde eine neue Ventrikelfunktionsmessung durchgeführt. Die einzelnen Meßpunkte sind mit Symbolen eingezeichnet. Zu einer Meßreihe gehören jeweils die gleichen Symbole. Die Regressionsgeraden, die sich für den Geradenanteil einer Funktionskurve errechnen, sind als Linien eingezeichnet. Der durchgezogene Linienanteil markiert dabei jeweils den Bereich, den die Gerade innerhalb der Funktionskurve einnimmt. Die Regressionsgeraden sind in zeitlicher Reihenfolge mit a bis g numeriert. a entspricht der ersten Kurve - 30 Minuten nach Herzisolation -, g der letzten - 210 Minuten nach Herzisolation.

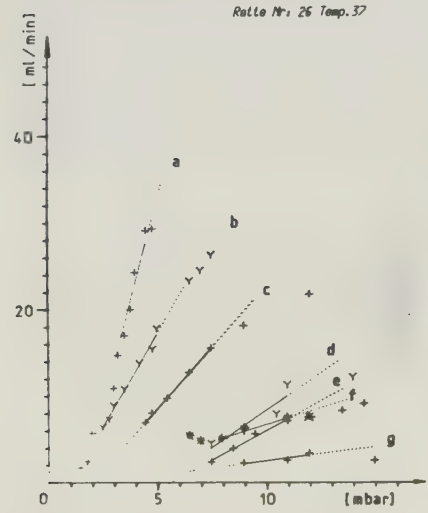
EDP >-< FLUSS



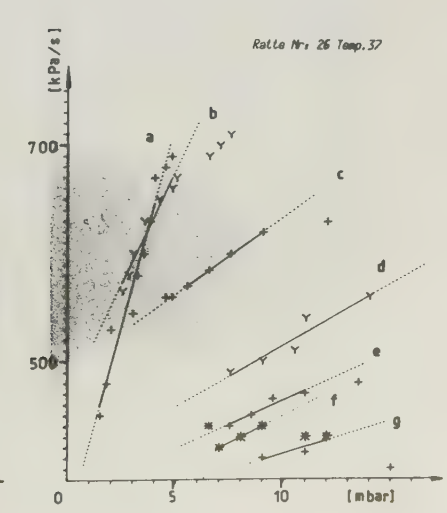
EDP >-< dp/dt_{max}



EDP >-< FLUSS



EDP >-< dp/dt_{max}



a) der jeweils bei vorgegebenem EDP (Standard 10,5 mbar) gemessene Aortenflußwert aus der Ventrikelfunktionskurve, im folgenden kurz als Stand.Fluß bezeichnet,

b) der bei vorgegebenem EDP (Standard 10,5 mbar) gemessene dp/dt_{max}-Wert aus der dp/dt_{max}-Antwortkurve , im folgenden kurz als Stand.dp/dt_{max} bezeichnet,

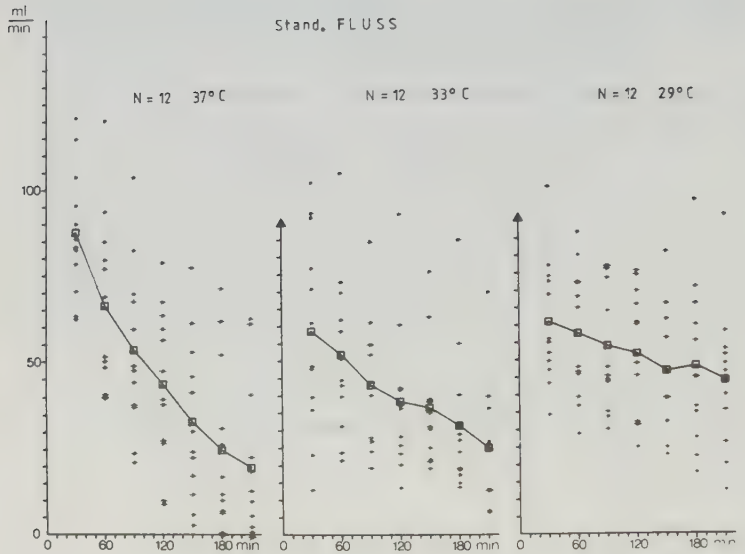
c) die Steigung des linearen Anfangteiles der Ventrikelfunktionskurve, im folgenden Δ Fluß,

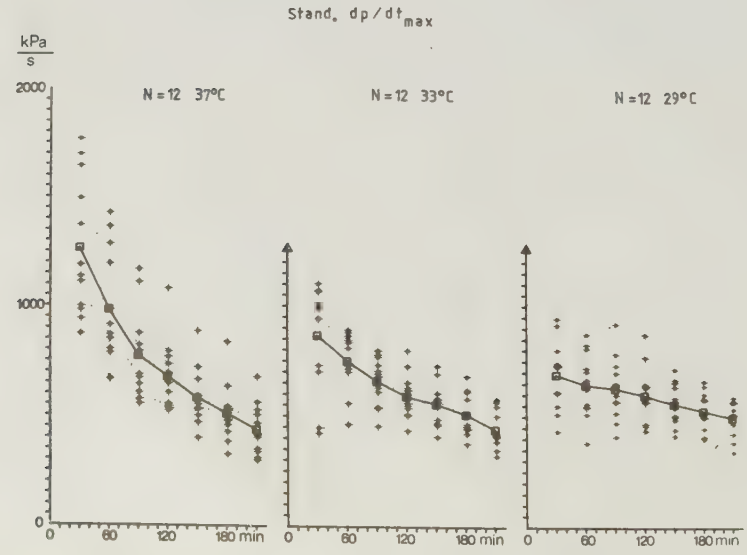
d) die Steigung des linearen Anstiegs der dp/dt_{max}-Antwortkurve , im folgenden Δ dp/dt_{max}.

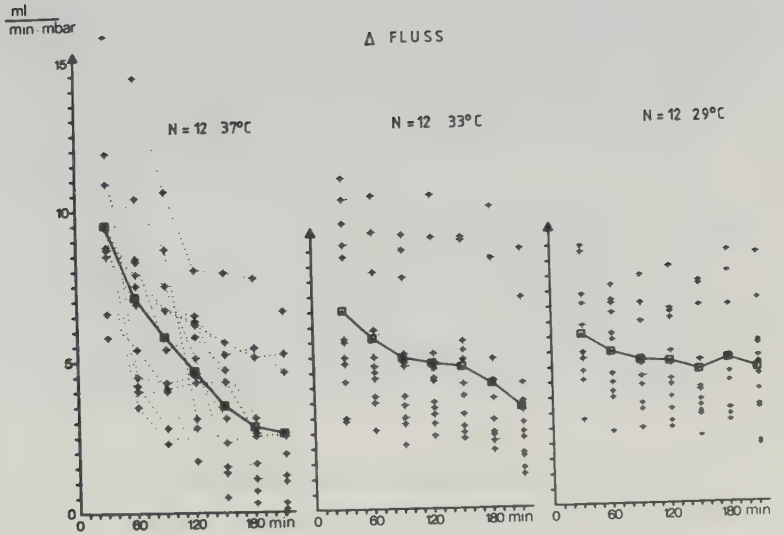
Die folgende Abbildung (Abb.:5) zeigt nun Diagramme dieser vier Kontraktilitätsparameter im Verlauf des 3-stündigen Versuches. Jeder Parameter ist dabei für die drei Temperaturen getrennt aufgezeichnet.
Für zwei der Kontraktilitätsparameter wurde ein Standard-EDP-Wert zugrunde gelegt. Dabei wurde mit 10,5 mbar ein relativ hoher Wert gewählt. Dies hat folgenden Grund:
Bei zunehmender Insuffizienz des Herzens sind im zeitlich letzten Versuchsdrittel in einigen Versuchen niedrigere EDP-Werte nicht mehr einstellbar gewesen; das heißt, diese Herzen steigerten erst bei viel höheren enddiastolischen Drucken ihre Fluß- und dp/dt_{max}-Werte. Um bei solchen Versuchen nicht negative Fluß- und dp/dt_{max}-Werte einzeichnen zu müssen, wurde von vorneherein EDP in dieser Höhe an der oberen Grenze der Norm gewählt.
Um andererseits zu Beginn eines Versuches mit diesem hohen EDP-Wert nicht in einen Überlastungbereich des Herzens - das heiß, in die Plateauphase oder sogar in den abfallenden Schenkel der Funktionskurve - zu geraten, wurde der Funktionswert zu dem Standard-EDP nicht direkt bestimmt, sondern aus der Regressionsgeraden des Geradenanteiles errechnet.

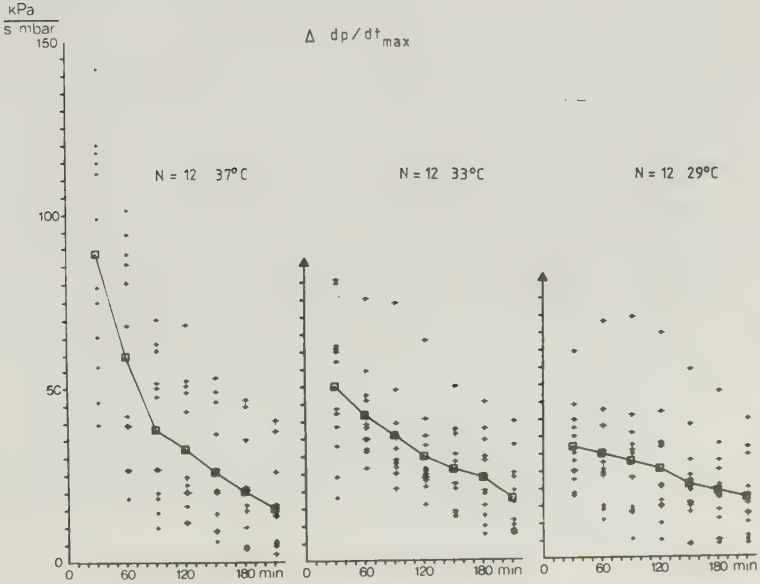
Abb.5 : Verlaufskurven und Mittelwertverlaufskurven über je zwölf Versuche pro Temperaturkollektiv

Jeder Parameter ist für die drei Temperaturklassen gesondert aufgeführt.
Jeder Punkt (sowohl für △ Fluß als auch für △ dp/dt_{max}) markiert die Steigung, die sich zu dem bestimmten Zeitpunkt der Messung aus der jeweiligen Regressionsrechnung für den geradlinigen Anteil der Sigmoidkurve ergab.
Für die anderen beiden Kontraktilitätsparameter (Stand.Fluß und Stand.dp/dt_{max}) wurde der jeweils zum EDP-Wert 10,5 mbar gehörende Wert aus der Regressionsgeraden bestimmt.


ml/min
Stand. FLUSS
N = 12 37° C
N = 12 33° C
N = 12 29° C
100
50
0
0 60 120 180 min


Stand. dp/dt max
kPa/s
N = 12 37°C
N = 12 33°C
N = 12 29°C
2000
1000
0
0 60 120 180 min


ml
min · mbar
Δ FLUSS
N = 12 37°C
N = 12 33°C
N = 12 29°C
15
10
5
0
0
60
120
180 min


kPa
s · mbar
Δ dp/dt max
N = 12 37°C
N = 12 33°C
N = 12 29°C
150
100
50
0
0
60
120
180 min

Gemeinsamkeiten:
Zusätzlich zu dem Verlauf der Kontraktilitätsindices bei den einzelnen Herzen ist der Verlauf der Mittelwertkurven eingezeichnet. An diesen fällt auf:

- Die Werte der Einzelversuche schwanken erheblich um die Mittelwertkurve, wobei dies für alle Temperaturen gleichermaßen gilt.
- Die Ausgangswerte liegen stets oberhalb der Endwerte des 3-stündigen Versuches; ganz deutlich wird dies für den 37°C Temperaturbereich.
- Die Meßwerte der 37°C -Versuche beginnen auf einem höheren Niveau als die der anderen beiden Temperaturgruppen.
- Im mittleren Versuchsdrittel (nach 60 min) scheint es bei einigen Meßwerten einen stabilen Bereich zu geben, in dem die Mittelwertkurven weniger stark abfallen als zu Beginn und zum Schluß.

Die Beobachtungen wurden anhand statistischer Tests auf ihre Signifikanz genauer überprüft:

3.3 Statistische Tests - Überprüfung der Ergebnisse

3.31 In der Abbildung 6. ist der Verlauf der Mittelwerte der vier Kontraktilitätskriterien für die einzelnen Temperaturklassen jeweils in ein Diagramm eingezeichnet. Anhand des STUDENT-t-Tests für unverbundene Stichproben wurden die Ausgangswerte der Mittelwertkurven aller drei Temperaturklassen miteinander verglichen (Abb. 6a), anschließend die Endwerte (Abb. 6b). Die Ergebnisse sind mit `p´unten eingezeichnet:
Mit einer Wahrscheinlichkeit von $p < 0{,}01$ -das heißt von 99% - erwiesen sich die Ausgangswerte (p_A) der 29°C -Mittelwertkurven von denen der 37°C -Mittelwertkurven verschieden. Dies galt für alle vier gemessenen Kontraktilitätsparameter.

Ebenso war zwischen 33° C und 37° C ein statistisch signifikanter ($p < 0{,}01$) Unterschied festzustellen. Einzig der Parameter $\triangle$Fluß wies eine gering niedrigere Wahrscheinlichkeit ($p < 0{,}02$) -das heißt von 98%- auf.
Keinen signifikanten Unterschied dagegen ergaben die Ausgangswerte bei 29°C und 33°C .

Die Endwerte (p_E) waren nicht signifikant gegeneinander abgrenzbar. Den größten Unterschied bot der Parameter $\triangle$ Fluß mit $p < 0{,}05$ -das heißt 95% Wahrscheinlichkeit- Endwertdifferenz zwischen den 29°C- und den 37°C- Gruppen sowie der Parameter `Stand.Fluß' mit $p < 0{,}05$ zwischen 33°C und 37°C .

Die 37°C- Mittelwertkurven beginnen somit für alle Parameter bei signifikant ($p < 0{,}01$) höheren Werten als die 33°C- Mittelwert- und die 29°C- Mittelwertkurven. Nach drei Stunden sind keine solch signifikanten Unterschiede mehr nachweisbar.

Dies bedeutet, daß alle Kontraktilitätsparameter bei 37°C deutlich abfallen und, falls alle Temperaturklassen einen Abfall zu verzeichnen haben, daß die 37°C- Kurven diesen am raschesten vollziehen.; die Kontraktilität der Herzen bei 37°C ist also weniger stabil.
Genauere Untersuchungen des Verlaufs der Mittelwertkurven, ihre unstabilen (abfallenden oder steigenden) Bereiche und ihre stabilen (stagnierenden) Bereiche sollte die nächste Prüfung abgrenzen :

Abb.6 : a) Mittelwertverlaufskurven der vier Kontraktilitätsparameter aus Abbildung 5

Die verschiedenen Temperaturklassen simd mit ○ = 37°C, ◇ = 33°C, □ = 29°C symbolisiert.

b) Anwendung statistischer Tests auf die Mittelwertverlaufskurven

Für jede Temperatur wurde jeder Kurvenwert mit dem Ausgangswert zum Zeitpunkt 30 min nach Herzisolation verglichen. Ergab sich dabei mit der Wahrscheinlichkeit $p < 0{,}01$ ein Unterschied, so wurde ein ausgefülltes Symbol verwandt. Kein signifikanter Unterschied von $p < 0{,}01$ wurde mit einem offenen Symbol eingezeichnet.

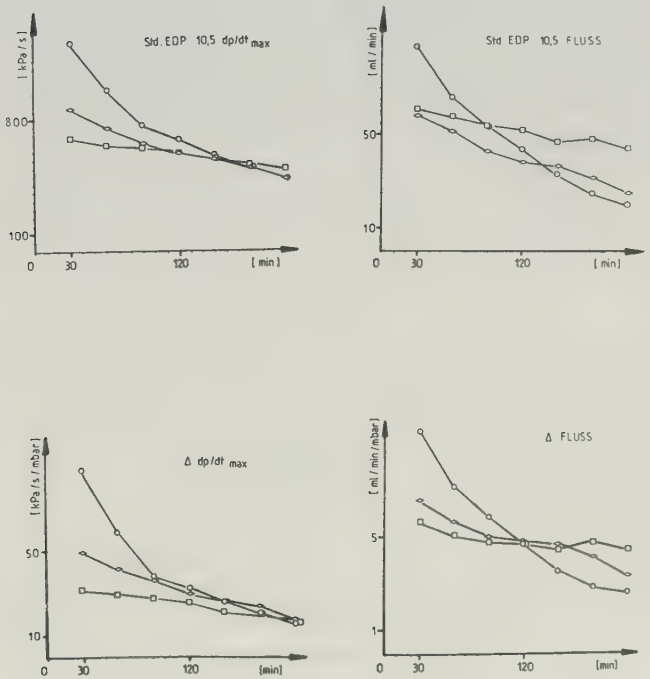
P_A bezeichnet den Vergleich der Ausgangswerte für die Temperaturkollektive untereinander, P_E den Vergleich der Endwerte untereinander. Das Ergebnis dieser Testung ist als Balken vor bzw. hinter den Verlaufskurven eingezeichnet. Hierbei bedeutet `s´= signifikanter Unterschied von $p < 0{,}01$; `n.s.´= kein signifikanter Unterschied von $p < 0{,}01$.

Weiter wurde ein eingeschränkter Bereich von 60 min bis 150 min nach Herzisolation (2. bis 5. Wert der Verlaufskurven) ausgewählt und darin der 150 min Wert mit dem 60 min Wert verglichen. Das Ergebnis ist mit P^x unter jedem Kontraktilitätsparameter eingezeichnet. Wiederum bedeutet dabei `s´= ein signifikanter Unterschied von $p < 0{,}01$ zwischen beiden Werten, `n.s.´= kein signifikanter Unterschied.

a)

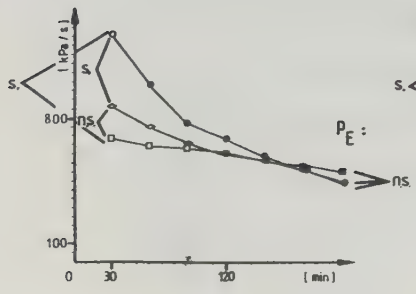
Mittelwertverlaufskurven der vier Kontraktilitätsparameter

○ = 37° C
◇ = 33° C
□ = 29° C



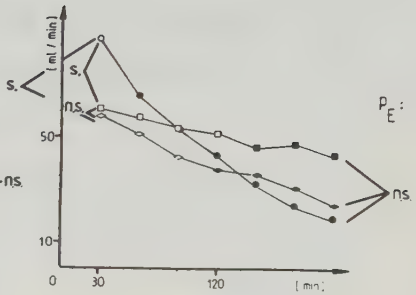
b)

P_A : Stand. dp/dt_{max}



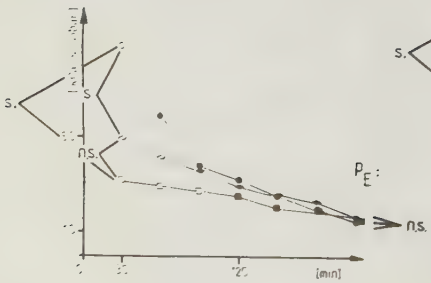
$P^{\times}$ 37° = s.
33° = s.
29° = ns.

P_A : Stand. FLUSS



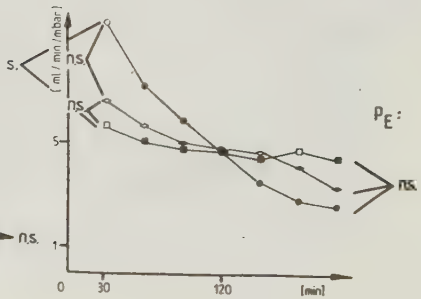
$P^{\times}$ 37° = s.
33° = s.
29° = ns.

P_A : Δ dp/dt_{max}



$P^{\times}$ 37° = s.
33° = s.
29° = s.

P_A : Δ FLUSS



$P^{\times}$ 37° = s.
33° = s.
29° = n.s.

3.32 Mit dem STUDENT-t-Test für gepaarte Stichproben wurden die Mittelwertkurven nun nicht im Vergleich zu einer anderen Temperatur, sondern jeweils Wert für Wert im Vergleich zum jeweiligen Ausgangswert getestet. Abgebildet wird dies ebenfalls in Abbildung 6 :
Ein geschlossenes Symbol der Mittelwertkurven bedeutet hierbei mehr als 99% Wahrscheinlichkeit ($p < 0{,}01$), daß der Wert im Vergleich zum Ausgangswert unterschiedlich ausfällt. Ein offenes Symbol bedeutet, daß er mit weniger als 99% Wahrscheinlichkeit ($p < 0{,}01$) unterschiedlich ist.
In jedem Fall lag ein signifikanter Unterschied von $p < 0{,}01$ zwischen erstem und letztem Meßpunkt.
Die 37°C-Versuche waren in allen vier Kontraktilitätsparametern von der ersten halben Stunde an gegenüber ihren Ausgangswerten verschieden.
Die 33°C - und die 29°C -Mittelwertkurven zeigten erst zu späterer Versuchszeit signifikante Unterschiede in Bezug zum Ausgangswert.

Anschließend wurde ein eingeschränkter Bereich -vom zweiten bis zum fünften Meßpunkt- einer jeden Verlaufskurve statistisch überprüft. Die Beobachtungen zu Abb.5 hatten, wie in 3.2 dargelegt, die Vermutung aufkommen lassen, daß -beginnend von 60 Minuten nach Herzisolation (das heißt, ab dem 2. Wert einer Verlaufskurve) - eine etwas stabilere Phase nachweisbar sein könnte. Die Mittelwertverlaufskurven hatten dort keinen so schnellen Abfall zu verzeichnen wie im Anfangs- und Endbereich. Somit wurde für diesen Bereich -2. Wert bis 5. Wert der Mittelwertkurven (von 60 Minuten bis 150 Minuten nach Herzisolation)- ebenfalls ein STUDENT-t-Test für verbundene Stichproben durchgeführt:

Es wurde geprüft, ob ein signifikanter Unterschied des 5.Wertes im Verleich zum 2.Wert besteht. Die Ergebnisse sind als ` p^x ´ unterhalb der Diagramme in Abbildung 6 b eingezeichnet.

Auch im eingeschränkten Bereich waren signifikante Unterschiede mit einer Wahrscheinlichkeit von $p< 0,01$ innerhalb der Temperaturkollektive nachweisbar. Einzig die 29°C -Mittelwertkurven zeigten, -den Parameter $\triangle$ dp/dt_{max} ausgenommen- , keinen signifikant unterschiedlichen Verlauf.

In jeder Temperaturklasse gibt es also einen Kontraktilitätsabfall im Vergleich zum Ausgangswert. Die 33°C- und die 29°C- Versuche scheinen zu Beginn jedoch einen relativ konstanten kontraktilen Status zu besitzen; die fehlenden signifikanten Unterschiede im Vergleich zum Ausgangswert sprechen dafür.
Im eingeschränkten Bereich -das heißt, über eineinhalb Stunden ausgehend von 60 min nach Herzisolation - erwiesen sich allerdings nur die 29°C- Versuche als relativ konstant. Nur hier ließen sich bei drei der vier Kontraktilitätskriterien keine signifikanten Unterschiede nachweisen.
Bei 29°C sind somit die isolierten Rattenherzen in ihrem kontraktilen Status am stabilsten.

3.33 Die Frage, ob sich der Abfall der Kontraktilitätsindices bei den verschiedenen Temperaturen signifikant unterscheidet, wurde auf folgende Art untersucht:
Mit dem STUDENT-t-Test für unverbundene Stichproben wurden die Differenzen zwischen 1. und 7. Wert sowie zwischen 2. und 5. Wert aus den Mittelwertkurven der drei verschiedenen Temperaturen miteinander verglichen. Da in diesem Test für jedes Intervall mit

Gleichheit oder einem Abfall zu rechnen war, also nur eine Verteilungsrichtung auftrat, konnte anstelle von ($p< 0,01$) als Signifikanzgrenze ($1/2\ p< 0,01$) gewählt werden. In Abbildung 7 werden die Ergebnisse dargestellt:
Die Differenz zwischen erstem und letztem Wert einer Mittelwertkurve für eine bestimmte Temperatur ist als Säule dargestellt. Die Wahrscheinlichkeit, mit der sich diese Säule von der Nachbarsäule unterschied, -das heißt,von der Differenz bei einer anderen Temperatur - ist als `p´ eingezeichnet.
Bei der Differenz zwischen erstem und letztem Wert fanden sich signifikante Unterschiede zwischen den Temperaturklassen 37°C und 33°C sowie zwischen 37°C und 29°C bei allen vier Kontraktilitätsparametern. Zwischen den 29°C und den 33°C Temperaturkollektiven ergaben sich für die Kontraktilitätskriterien $\triangle dp/dt_{max}$ und $Stand.dp/dt_{max}$ signifikante Unterschiede, für die anderen beiden Parameter nicht.

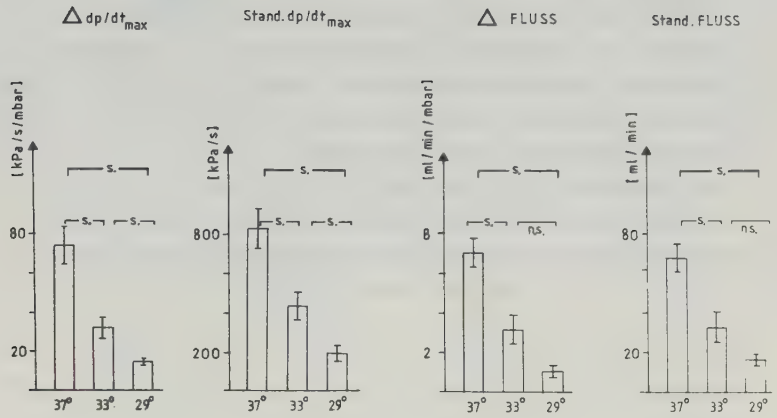
Im eingeschränkten Bereich,-das heißt, für die Versuchszeit von 60 min bis 150 min nach Isolation der Herzen -, zeigten der Vergleich der Kollektive 37°C mit 29°C signifikante Unterschiede. 37°C verglichen mit 33°C unterschied sich ebenfalls signifikant, - den Parameter $\triangle dp/dt_{max}$ ausgenommen -.
Zwischen dem 33°C- und dem 29°C- Temperaturkollektiv ergab sich jedoch in keinem Kontraktilitätskriterium ein signifikanter Unterschied.

Der Abfall der Kontraktilitätsparameter ist somit bei 37°C sehr deutlich. Das Verhalten der Parameter bei 33°C und 29°C läßt sich dagegen nicht signifikant unterscheiden. Insbesondere im zeitlich eingeschränkten Intervall vollziehen sich Kontraktilitätsveränderungen bei 33°C und 29°C ähnlich zueinander.

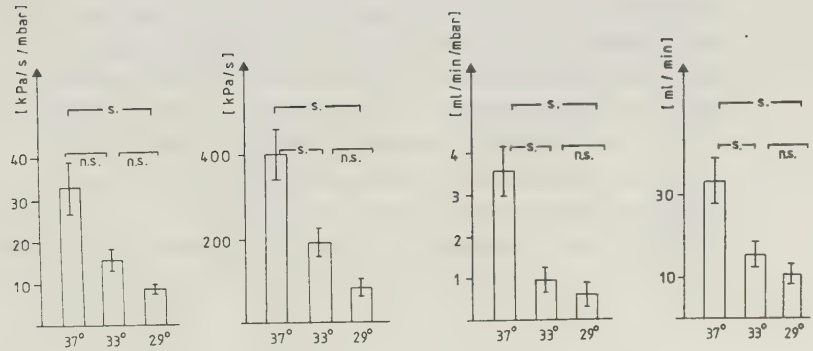
Abb.7 : Differenzvergleich der Kontraktilitätsparameter

Als Säulen mit ihren Standardabweichungen sind die mittlere Differenz zwischen erstem und siebtem Wert (30 min und 210 min) sowie zwischen zweitem und fünftem Wert (60 min und 150 min) der Mittelwertverlaufskurven bei jeder Temperatur angegeben. Mit welcher Signifikanz sich diese Differenzen für den jeweiligen Temperaturvergleich unterschieden, ist als p eingezeichnet. Dabei bedeutet `s´, daß mit der Wahrscheinlichkeit von $p < 0.01$ ein signifikanter Unterschied besteht. `n.s.´bedeutet, daß kein signifikanter Unterschied von $p < 0,01$ besteht.

DIFF. 1. – 7. WERT



DIFF. 2. – 5. WERT



3.34 Bisher waren alle statistischen Untersuchungen mit Testverfahren durchgeführt worden, deren Aussagewert eine Normalverteilung der Versuchswerte voraussetzt. Mit dem vorliegenden Versuchsmaterial von zwölf Ratten (n=12) pro Temperaturkollektiv kann eine Normalverteilung nicht bewiesen werden. Daher wurde nach parameterfreien Testverfahren gesucht, die die gleiche Fragestellung abzuklären vermochten, ohne jedoch eine Normalverteilung vorauszusetzen.
Die Fragestellung, ob sich die Kontraktilitätsveränderungen bei den einzelnen Temperaturen signifikant untereinander unterschieden, wurde deshalb auch mit einem zweiwertigen Test vom SMIRNOW- Typ (23) geprüft.
Hierbei wurde getestet, ob sich die Differenzen zwischen maximalen und minimalen Werten der Funktionskurven signifikant unterschieden, wenn man die 29°C-Versuche mit den 33°C-Versuchen bzw. die 33°C-Versuche mit den 37°C-Versuchen verglich. Ebenso wurde mit diesem Testverfahren auch der eingeschränkte Bereich (vom 2. bis zum 5. Wert der Funktionskurven) geprüft.

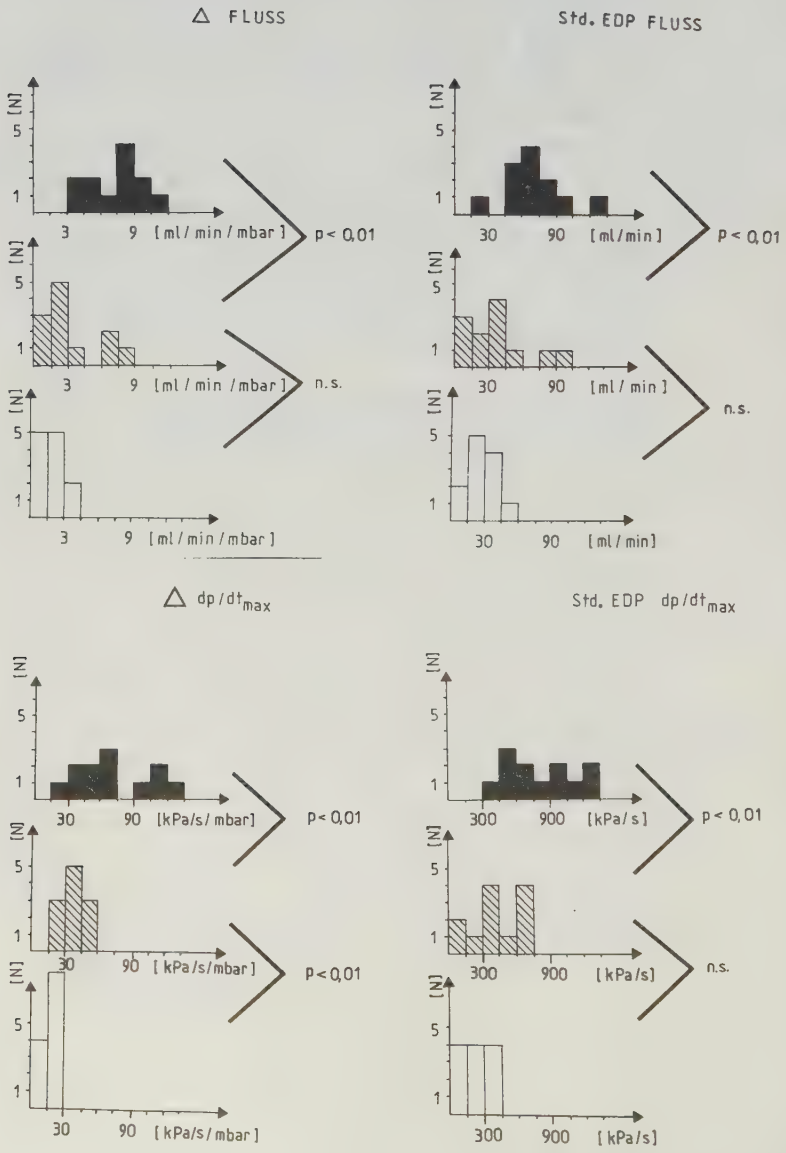
Die Histogramme in Abbildung 8 verdeutlichen die Verteilung der Differenzen für die einzelnen Temperaturklassen bei allen vier Kontraktilitätsparametern. Der parameterfreie Test ergab die gleichen signifikanten Unterschiede ($p < 0{,}01$) wie der normalverteilungsabhängige STUDENT-t-Test. Eine Ausnahme bilden einzig der Vergleich zwischen 33°C und 29°C bezüglich des Parameters `Stand. $dp/dt_{max}$´ über den gesamten Zeitbereich, sowie zwischen 33°C und 29°C bezüglich des Parameters `$\triangle$ dp/dt_{max}´ über den eingeschränkten Bereich.

Abb.8 : Histogrammvergleich für die Kontraktilitäts-parameter der drei Temperaturkollektive

Mit ■ sind die 37° C-Versuche, mit ▨ die 33°C-Versuche und mit □ die 29°C-Versuche gekennzeichnet.
Im Histogramm ist für jeden der vier Kontraktilitätsparameter die Differenz zwischen dem maximalen Wert Y_{max} und dem minimalen Wert Y_{min} aufgeführt, den die Kontraktilität während eines 3 -stündigen Versuches annahm. N bedeutet die Häufigkeit, mit der solch eine Differenz in einen Bereich des jeweiligen Kontraktilitätsparameters fiel.

Der Temperaturvergleich erfolgte jeweils zwischen dem 37°C- und dem 33°C-Versuchskollektiv sowie zwischen dem 33°C- und dem 29°C-Versuchskollektiv. Mit welcher Signifikanz sich die Histogramme der Temperaturkollektive unterschieden, ist mit p eingezeichnet. `n.s.´bedeutet dabei, daß kein signifikanter Unterschied von $p< 0,01$ besteht.
Bis auf den Parameter `Stand.$dp/dt_{max}$´im Vergleich der 33°C-Werte mit den 29°C-Werten ergeben sich an den gleichen Stellen signifikante Unterschiede von $p< 0,01$ wie im Parametervergleich der Abbildung 7. Diese sind mit `s´eingezeichnet.

Histogrammvergleich [Y_{max} - Y_{min}]



Zusammengefaßt ergeben die statistischen Tests also eine Bestätigung der zuvor gemachten Beobachtungen:

- Das Ausgangsniveau der 37°C-Versuche ist signifikant über dem der 33°C-und 29°C-Versuche gelegen.
- Gegen Ende der Versuchszeit gibt es zwischen allen drei Temperaturklassen keine signifikanten Unterschiede mehr.
- Es zeigen alle vier Kontraktilitätsparameter für jede Temperatur einen Abfall der Werte nach vier Stunden Versuchsdauer. Dies ist bei 37°C am deutlichsten.
- Die 33°C-und 29°C -Versuche besitzen zu Beginn der Versuchszeit einen relativ konstanten kontraktilen Status.
- Die 29°C -Versuche sind auch im eingeschränkten Bereich (d.h. von 60 min bis 150 min nach Herzisolation) in ihrer Kontraktilität relativ stabil.

Es ist also auch statistisch gesichert, daß der kontraktile Status der Herzpräparate nach vier Stunden gesunken ist.
Setzt man das Ausgangsniveau der Mittelwertkurven gleich 100%, so kann man den durchschnittlichen prozentualen Abfall der Werte berechnen.
Es ergibt sich für die 37°C -Versuche, wenn man die Parameter Stand. dp/dt_{max} und Stand.Fluß heranzieht, ein Kontraktilitätsverlust von 65% - 77% bis zum Ende der Versuchszeit.
Für die 33°C -Versuche ist ein Verlust von 49% (Stand. dp/dt_{max}) bis 57% (Stand.Fluß) feststellbar.
Für die 29°C -Versuche läßt sich ein Kontraktilitätsabfall von 28% (Stand.dp/dt_{max}) bis 27% (Stand.Fluß) berechnen.
Für die Parameter $\triangle$ dp/dt_{max} und $\triangle$ Fluß ist auf eine Berechnung verzichtet worden (siehe 4.1).

3.4 Parametervergleich

In der vorliegenden Arbeit wurden, wie in 3.2 dargelegt, vier Parameter bestimmt, (Stand.Fluß ; Stand.dp/dt_{max} ; Δ Fluß ; Δ dp/dt_{max} ;), die über die Kontraktilitätsänderungen der Rattenherzen im zeitlichen Verlauf Auskunft geben sollen.
Qualitativ zeigten alle vier eine gleich schnelle Verschlechterung der Herzen an.
Um den genauen Zusammenhang der Parameter untereinander zu klären, wurden sie in Abbildung 9 wechselweise für das 37°C-Kollektiv korreliert. Diese Temperatur wurde gewählt, da in ihr die größten Veränderungen auftraten (siehe 3.31 bis 3.33)

Von den möglichen Zusammenhängen linearer, quadratischer oder logarithmischer Art wurde der lineare gewählt und über die Regressionsfunktion (mit jeweils n = 84) bestimmt:

Abb.9a : für die Korrelation des Δ Fluß mit $\Delta dp/dt_{max}$ ergab sich mit einer Wahrscheinlichkeit von $p < 0,01$ die Geradenfunktion $y = 8,2x - 2,16$, mit dem Korrelationskoeffizienten $r = 0,850$ bei einer Anzahl von $n = 84$;

Abb.9b : für die Korrelation von Stand.Fluß mit Stand.dp/dt_{max} ergab sich mit einer Wahrscheinlichkeit von $p < 0,01$ die Geradenfunktion $y = 8,4x + 350,1$ mit $r = 0,801$ bei $n = 84$;

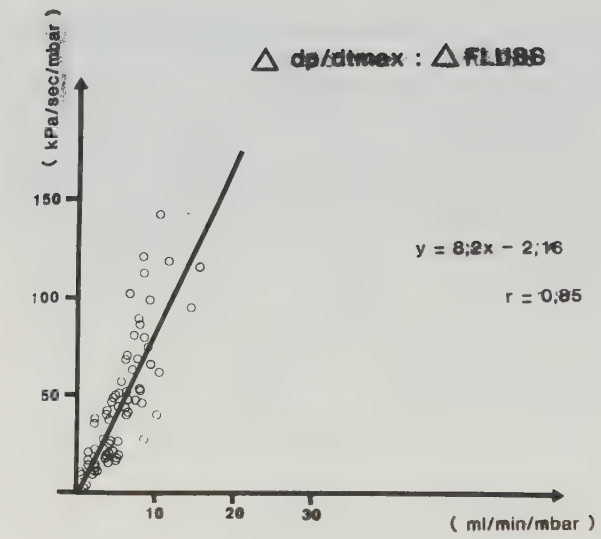
Abb.9c : für die Korrelation des Δ Fluß mit Stand.Fluß ergab sich mit $p < 0,01$ die Geradenfunktion $y = 8,6x + 0,089$ mit $r = 0,955$ bei $n = 84$;

Abb.9d : für die Korrelation von $\Delta dp/dt_{max}$ mit Stand.dp/dt_{max} ergab sich mit $p < 0,01$ die Geradenfunktion $y = 7,9x + 376,5$ mit $r = 0,77$ bei $n = 84$.

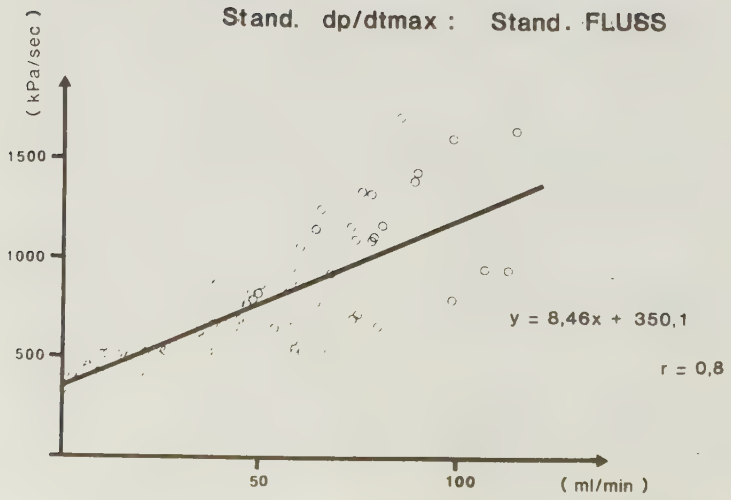
Abb.9 : Korrelation je zweier Kontraktilitätsparameter

Jeder einzelne Punkt symbolisiert eine Ventrikelfunktionsmessung. Die Geradenfunktion, die sich aus der linearen Regression für jedes Korrelationspaar ergab, ist seitlich eingezeichnet. Der Korrelationskoeffizient ist mit `r´angegeben. Es gelangt ausschließlich das 37°C-Versuchskollektiv zur Darstellung.

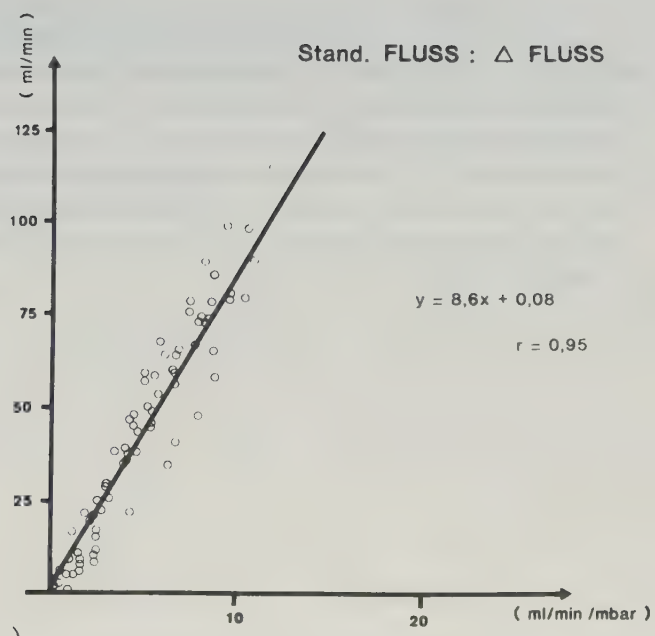
a)


△ dp/dtmax : △ FLUSS
(kPa/sec/mbar)
150
100
50
10
20
30
(ml/min/mbar)
y = 8,2x - 2,16
r = 0,85

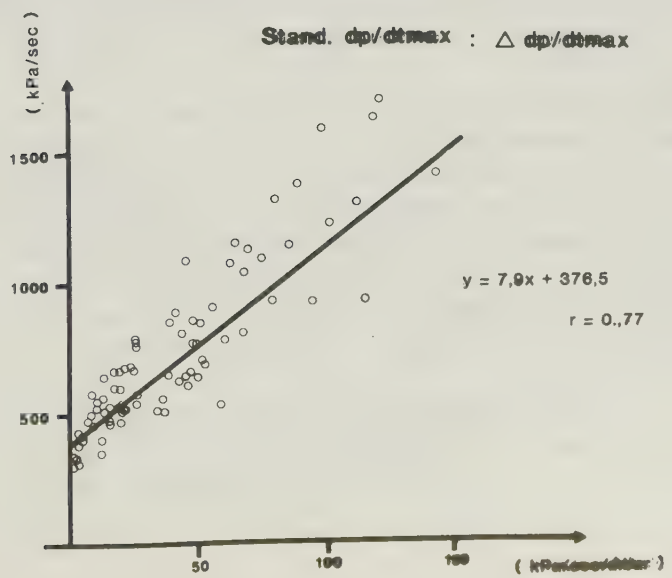
b)


Stand. dp/dtmax : Stand. FLUSS
(kPa/sec)
1500
1000
500
50
100
(ml/min)
y = 8,46x + 350,1
r = 0,8

c)


Stand. FLUSS : △ FLUSS
(ml/min)
125
100
75
50
25
y = 8,6x + 0,08
r = 0,95
10
20
(ml/min /mbar)

d)


Stand. dp/dtmax : △ dp/dtmax
(kPa/sec)
1500
1000
500
y = 7,9x + 376,5
r = 0.,77
50
100
150

Es zeigt sich für die vier Kontraktilitätsparameter jeweils eine enge lineare Korrelation.
Damit sind auch die neu eingeführten dynamischen Parameter Δ dp/dt_{max} und Δ Fluß in ihren Aussagen denen der anerkannten Parameter Stand.dp/dt_{max} und Stand.Fluß , die sich von einem einzelnen Herzschlag herleiten, ähnlich. Sie können also für eine Kontraktilitätsbestimmung gleichwertig herangezogen werden.

3.5 Coronarfluß

Alle halbe Stunde wurde der Coronarfluß (CF) gemessen, indem das vom Herzen abtropfende Perfusat in einem Meßkolben aufgefangen wurde. Dabei ergaben sich über die Zeit folgende mittlere Meßwerte ($\bar{m}$) und Standardabweichungen (SD):

37°C :	15	30	60	90	120	150	180	210	(min)
$\bar{m}$	14,7	18,2	19,5	18,8	18,6	18,4	21,1	26,2	(ml/min)
SD	2,3	3,7	4,0	3,1	3,6	2,7	5,6	9,1	

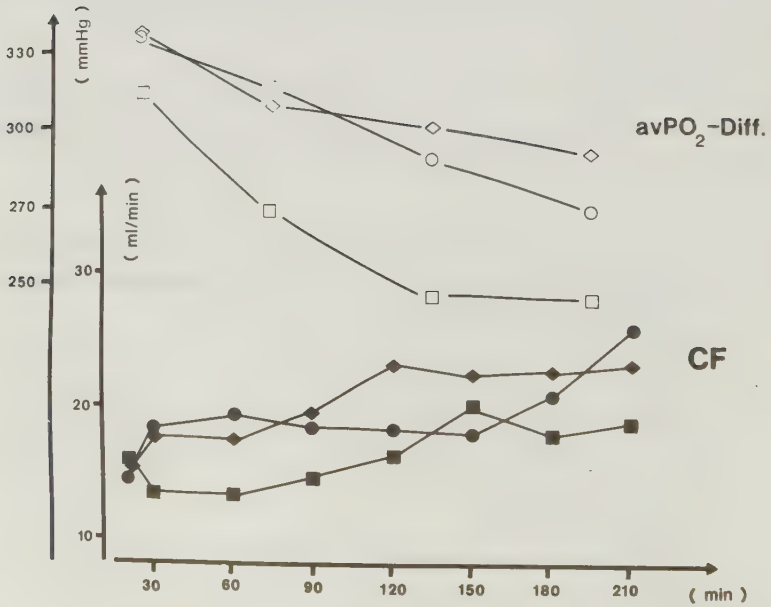
33°C :	15	30	60	90	120	150	180	210	(min)
$\bar{m}$	15,5	17,8	17,8	19,8	23,1	22,2	22,7	23,2	(ml/min)
SD	4,5	6,0	5,1	5,5	5,9	7,0	5,9	7,1	

29°C :	15	30	60	90	120	150	180	210	(min)
$\bar{m}$	16,0	13,2	13,5	15,0	16,8	20,7	18,6	19,8	(ml/min)
SD	3,3	4,1	4,4	3,4	4,5	8,2	2,7	3,8	

Der Verlauf der Mittelwerte des Coronarflußes ist in Abbildung 10 dargestellt. Bei jeder Temperaturklasse ist ein Anstieg des CF zu verzeichnen.
Einschränkend muß jedoch angemerkt werden, daß bisweilen ein zusätzliches Abtropfen von Lösung aus dem eingestochenen Katheter-Tip-Manometer oder einer mitunter undicht eingebundenen li.Vorhof-Kanüle beobachtet wurde. Somit sind die CF-Werte mit einem gewissen Fehler behaftet.
Ebenfalls wirkt sich diese Ungenauigkeit auf die arterio-venöse-Sauerstoffdruckdifferenz aus, die aus dem Coronarperfusat bestimmt wurde.

Abb.10 : Mittelwertverlauf des Coronarflußes (CF) und der arterio-venösen-Sauerstoffpartialdruck-differenz (av pO_2-Diff) über drei Stunden Versuchszeit hinweg

Die 37°C-Versuche sind mit ●○ , die 33°C-Versuche mit ◆◇ , die 29°C-Versuche mit ■□ eingezeichnet.



3.6 pO_2 - Partialdrucke im Coronarperfusat

Jeweils stündlich wurde aus dem abtropfenden CF eine Probe entnommen und zur Messung der Sauerstoffspannung verwandt. Es wurden folgende mittlere venöse O_2 - Partialdrucke ($\bar{m}$) und Standardabweichungen (SD) festgestellt:

37°C :	15 - 30	60 - 90	120 - 150	180 - 210	(min)
$\bar{m}$	249,9	269,4	295,9	315,6	(mmHg)
SD	20,3	36,2	26,7	54,9	

33°C :	15 - 30	60 - 90	120 - 150	180 - 210	(min)
$\bar{m}$	248,8	275,1	284,0	294,4	(mmHg)
SD	47,3	29,6	25,2	35,5	

29°C :	15 - 30	60 - 90	120 - 150	180 - 210	(min)
$\bar{m}$	271,3	315,1	350,5	351,8	(mmHg)
SD	42,0	39,3	39,8	28,1	

Die arterielle Sauerstoffspannung an der li.Vorhof-Kanüle betrug 585 mmHg. Es konnten somit folgende mittlere arterio-venöse pO_2- Differenzen berechnet werden:

37°C :	15 - 30	60 - 90	120 - 150	180 - 210	(min)
$\bar{m}$	335,0	315,5	289,0	269,4	(mmHg)

33°C :	15 - 30	60 - 90	120 - 150	180 - 210	(min)
$\bar{m}$	336,1	309,8	300,9	290,5	(mmHg)

29°C :	15 - 30	60 - 90	120 - 150	180 - 210	(min)
$\bar{m}$	313,6	269,8	234,4	233,1	(mmHg)

Der Verlauf der mittleren a.-v.-pO_2-Diff. ist ebenfalls in Abbildung 10 dargestellt. Es zeigt sich, daß weniger

Sauerstoff der Lösung entnommen wird mit zunehmender Versuchsdauer.
Allerdings ist diese Aussage mit Vorbehalt zu werten. Wie in 3.5 schon dargelegt, konnte zum Teil unkontrolliert sauerstoffgesättigte Lösung dem Coronarperfusat zukommen und damit das Versuchsergebnis verfälschen.

3.7 Herzfrequenz

Auch die Herzfrequenz (HF) änderte sich im Verlauf der Versuche. Es wurden bei den drei Temperaturkollektiven folgende mittlere Herzfrequenz ($\bar{m}$) und Standardabweichung (SD) bestimmt:

37°C :	15	30	60	90	120	150	180	210(min)
$\bar{m}$	264,0	252,6	248,1	243,0	242,2	227,0	226,4	224,0 (B/min)
SD	34,7	8,3	7,2	7,7	6,7	8,5	9,8	11,8

33°C :	15	30	60	90	120	150	180	210(min)
$\bar{m}$	207	202	197	197	197	199	195	186 (B/min)
SD	41	38	33	31	28	30	32	34

29°C :	15	30	60	90	120	150	180	210(min)
$\bar{m}$	161	160	154	157	154	156	153	152 (B/min)
SD	26	27	21	19	22	17	19	21

Der mittlere Verlauf der Herzfrequenz ist in Abb. 11 dargestellt. Es wird deutlich, daß sich die Temperaturkollektive auch hinsichtlich ihrer Herzfrequenz unterscheiden: Pro Grad Temperatur sinkt die HF um rund 11 B/min ab. Dieser Unterschied ist zwischen allen Temperaturklassen und zu jedem Zeitpunkt signifikant, mit $p < 0,01$ im STUDENT-t-Test für unverbundene Stich-

Abb.11 : Darstellung der mittleren Herzfrequenz aller drei Temperaturklassen über drei Stunden Versuchszeit hinweg

Es symbolisiert ● die 37°C-Versuche, ◆ die 33°C-Versuche und ■ die 29°C-Versuche.

proben ermittelt.
Weiter zeigt sich, daß bei jeder Temperatur die mittlere Herzfrequenz gegen Versuchsende abgesunken ist. Sie verläuft damit parallel zu der allgemeinen Insuffizienz des Präparates.
Wiederum erwiesen sich die 29°C-Versuche als stabilste Gruppe. Sie verzeichneten nur eine geringe mittlere HF-Abnahme von 9 B/min nach drei Stunden.

4. Diskussion

4.1 Die Herzgüte

Fick 1882 (34) und Blix (12) hatten am Skelettmuskel das Konzept entwickelt, wonach Länge und Spannung eines Muskels zum Zeitpunkt der Stimulation das Ausmaß seiner kontraktilen Antwort bestimmen.Übertragen auf den Herzmuskel formulierten Frank 1895 und Starling 1915 (97) die nach ihnen benannte Gesetzmäßigkeit, wonach die initiale Faserlänge die Energie bedingt, mit der die nächste Kontraktion erfolgt.
Sarnoff und Berglund 1954 (79) erweiterten dieses Konzept der Herzfunktion. Sie zeigten, daß die von Starling erstellte Funktionskurve , die die Korrelation von Ventrikelvolumen zu Auswurf und Arbeit wiedergibt, einen Spezialfall für eine ganze Kurvenfamilie darstellt. Danach gibt es für jedes Herz je nach kontraktiler Ausgangslage eine bestimmte Funktionskurve. Der Eintritt einer Insuffizienz zum Beispiel wird an der zunehmenden Verflachung der Kurve ablesbar. Zudem zeigten Sarnoff und Berglund, daß der abfallende Schenkel der Starling´schen Funktionskurve, den dieser für besonders hohe Dehnungszustände des Herzens postulierte, am intakten Herzen nicht zu finden ist. Erst insuffiziente Herzen zeigten diesen abfallenden Teil. Anhand des Verlaufes von Ventrikelfunktionskurven wurde somit der kontraktile Zustand eines Herzens ablesbar und die Beurteilung einer Herzinsuffizienz erleichtert.
Die Anwendbarkeit des Starling´schen Gesetzes auf das menschliche Herz zeigten Braunwald und Ross

1964 (16). Auch hier zeigte eine Steigerung der enddiastolischen Segmentlänge bei herzinsuffizienten Patienten eine flache Funktionskurve in Korrelation zur Herzarbeit sowie einen abfallenden Schenkel bei extremer Drucksteigerung. Allerdings ist die initiale Faserlänge am Herzen schwer zu ermitteln.

Ein anderes Konzept zur Beschreibung der fundamentalen mechanischen Muskeleigenschaften leitet sich von den Arbeiten Hills aus dem Jahre 1938 (45) ab. Dort wird die Beziehung zwischen Kraftentwicklung und Verkürzungsgeschwindigkeit als Aussage zur kontraktilen Eigenschaft des Skelettmuskels beschrieben.
Die Übertragung dieses Konzeptes auf Herzgewebe von Säugetieren stellt Sonnenblick 1962 (94) dar.
Daß die Kraft-Geschwindigkeits-Relation auch auf das menschliche Herz anwendbar ist, beschreiben Braunwald et al. 1964 (16). Dabei wird an Papillarmuskeln von Patienten mit Mitralklappenersatz sowie mit sogenannten `radio plaque clips´ an anaesthesierten Patienten die Verkürzungsgeschwindigkeit im Verhältnis zum Füllungszustand gemessen. Auch diese Beziehung soll ein Mittel zur Charakterisierung des kontraktilen Zustandes des Herzens darstellen.

In vorliegender Arbeit wurde die Ventrikelfunktion sowohl nach dem Starling´schen als auch nach dem Hill´schen Konzept beobachtet. Es sollte der kontraktile Zustand des Herzpräparates umfassend aufgezeigt werden.

Dem Starling´schen Prinzip folgen die in der vorliegenden Arbeit verwandten Parameter Stand.Fluß und $\triangle$ Fluß. Der enddiastolische Druck diente hierbei als Hilfsgröße für die Faserlänge. Es wurde angenommen, daß eine bestimmte Faservordehnung (Länge) stets einem be-

stimmten enddiastolischen Druck entsprach. Dabei galt eine konstante Compliance als vorausgesetzt.
Anhand der Ventrikelfunktionskurven, die die Beziehung zwischen enddiastolischer Drucksteigerung und dazugehörigem Herzauswurf darstellen, wurde die hämodynamische Funktion des Herzens ablesbar. Dabei beschreibt der Parameter Stand.Fluß den Zustand während eines einzelnen Herzschlages. Er ist ein statischer Parameter. Der Parameter $\triangle$ Fluß kann als dynamischer Parameter aufgefaßt werden, da er einen Arbeitszyklus des Herzens nachzeichnet.
Die hämodynamische Funktion als Ausdruck der Herzgüte muß sich aber immer auf eine bestimmte Vordehnung beziehen. Demgegenüber wird schon seit langem nach einem eigenen Herzparameter gesucht, der unabhängig von der Vordehnung die Herzgüte beschreibt. Die Bestimmung der Vordehnung ist nämlich aufwendig und nur über Hilfsgrößen möglich. Somit ist es unbefriedigend, wenn sie stets bei Aussagen bezüglich der Herzgüte mit einfließt.

Auf der Suche nach einem vordehnungsunabhängigen Parameter für die Herzgüte wurden verschiedene Kontraktilitätsindices diskutiert, die sich vom Hill'schen Kraft-Geschwindigkeits-Konzept herleiten. Dazu gehören V_{pm} (maximale Verkürzungsgeschwindigkeit), $t - V_{pm}$, $t - dp/dt_{max}$ (Zeit bis zum Erreichen von dp/dt_{max}) ,$V\ ce_{max}$(Maximum in der Verkürzungsgeschwindigkeit des kontraktilen Elementes) .
Als einfachster und dennoch empfindlicher Parameter gilt dp/dt_{max}. Er wird in letzter Zeit vielfach angewendet (62,73,74,83,88,100). Dabei ist die Unabhängigkeit aller obengenannter Parameter von der Vordehnung umstritten.
Parmley et al. 1975 (69) kamen zum Beispiel bei Un-

tersuchungen am isolierten Papillarmuskel der Katze zu dem Schluß, daß es keinen vordehnungsunabhängigen Parameter geben kann, der die Herzgüte - also den inotropen Zustand eines Herzens - per se beschreibt. Andererseits fanden Van den Bos et al. 1973 (100) am ganzen Herzen keine Beziehung zwischen Vordehnungsabhängigkeit und Inotropieempfindlichkeit.

In vorliegender Arbeit wird dp/dt_{max} zur Kontraktilitätsbeurteilung herangezogen. Dem Hill'schen Konzept folgen somit Stand. dp/dt_{max} als statischer und Δ dp/dt_{max} als dynamischer Parameter.
Bestimmt werden die Parameter anhand von dp/dt_{max}-Antwortkurven. Diese ergeben sich aus der Korrelation von enddiastolischem Druck 'EDP', (welcher wiederum die Faserlänge beinhaltet), und dp/dt_{max}.

Die maximale Verkürzungsgeschwindigkeit im Ventrikel 'dp/dt_{max}' soll im folgenden kurz umrissen werden:

dp/dt_{max} kann von zwei Grundmechanismen verändert werden. Erstens durch die Arbeitsbedingungen des Herzens (Faservordehnung, coronarer Perfusionsdruck, Aortendruck) und zweitens durch die Güte des Herzens selbst, die sogenannte Kontraktilität.
Nur, wenn die Arbeitsbedingungen des Herzens genau bestimmt werden, sind Änderungen von dp/dt_{max} auf eine geänderte Kontraktilität zurückzuführen.

Wovon genau wird dp/dt_{max} beeinflußt?

Eine kontinuierliche Steigerung des EDP bewirkt ein Ansteigen (s.o.) des dp/dt_{max} im Sinne des Frank-Starling- Mechanismus. Diese Vordehnungsabhängigkeit ist am isolierten Herzen mehrfach gezeigt worden (62,83,74,85). Am intakten Tier ist die Vordeh-

nungsabhängigkeit von dp/dt_{max} umstritten. Sie wird einerseits für unbedeutend gehalten (100,37). Andererseits ist sie jedoch auch am anaesthesierten Hund demonstriert worden (73,84).
Auch eine Erhöhung des coronaren Perfusionsdruckes steigert die dp/dt_{max}-Werte (6). Zudem wird die Empfindlichkeit gegenüber Änderungen des EDP gesteigert (62). Dies zeigt sich in einem steileren Verlauf der dp/dt_{max}-Antwortkurven.
Die Herzfrequenz bringt ebenfalls Kontraktilitätsänderungen mit sich (62,86). dp/dt_{max} zeigt diesen Einfluß allerdings erst einige Zeit nach Herzisolation an. Dann jedoch findet sich ein Anstieg von dp/dt_{max} um 20% bei einer Steigerung der Herzfrequenz um 30 Schläge pro Minute. Dies wurde übereinstimmend am isolierten (86) wie am intakten Hundeherzen (37) festgestellt.
Weiterhin wird dp/dt_{max} vom kontraktilen Status beeinflußt. Sympathomimetika oder Ca^{++}-Ionen Zugabe steigern erfahrungsgemäß die kontraktile Kraft des Herzens. Dies wird an einem dp/dt_{max}-Anstieg sichtbar (37,83,87).
Eine Änderung der Kontraktilität ist aber auch bei einer anderen Längenabhängigkeit von dp/dt_{max} beobachtet worden. Dieses Phänomen wurde erstmals von Anrep (3,4) beschrieben. Bei Anheben des Aortenwiderstandes im Herz-Lungen-Präparat beobachtete er ein kurzzeitiges Ansteigen des Ventrikelvolumens, das dann wieder zurücksank. Dieses später als homeometrische Autoregulation bezeichnete Geschehen (39, 59,82,84) beeinflußt auch dp/dt_{max}. Dabei ist diese vordehnungsabhängige Inotropieänderung zu unterscheiden von der reinen Vordehnungsabhängigkeit von dp/dt_{max} im Sinne des Frank-Starling-Mechanismus.

Die homeometrische Autoregulation ist nur kurzzeitig nach einer Vordehnungsänderung des dp/dt_{max}-Wertes zu beobachten und innerhalb einer Minute wieder verschwunden. Sie kann also vernachlässigt werden, wenn man die Konstanz eines dp/dt_{max}-Wertes nach einer Vordehnungsänderung abwartet.

Neben der Höhe des dp/dt_{max}-Wertes ist auch der Zeitpunkt von Bedeutung, an welchem der maximale Druckwert innerhalb des Herzzyklus erscheint. Solange dp/dt_{max} zeitlich vor die Aortenklappenöffnung fällt, ist er von einer Nachbelastung unabhängig. Dies ist ab einem Aortendruck von über 60 mmHg der Fall (62,84).

Wenn also folgende Punkte berücksichtigt werden, stellt dp/dt_{max} ein gutes Maß für die Kontraktilität dar (62) . Wenn :

1) das Maximum der Druckanstiegsgeschwindigkeit vor die Aortenklappenöffnung fällt
2) die Herzfrequenz konstant bleibt
3) EDP und coronarer Perfusionsdruck gleichbleiben
4) die homeometrische Autoregulation berücksichtigt wird
5) das Verhältnis von Druckänderung zu Spannungsänderung nicht verändert wird

Zu letzterem muß auf folgendes hingewiesen werden. Das Verhältnis von Druckänderung zu Spannungsänderung stellt ein Maß für die Dehnbarkeit (Compliance) der Muskelfaser dar. Bei einem übermäßigen Auseinanderweichen der kontraktilen Elemente durch zum Beispiel Überdehnung ändert sich diese Compliance und verändert damit die gesamte Arbeitscharakteristik eines Muskels. Am Hundeherzen ist dies ab einem

enddiastolischen Druck von 60 mmHg der Fall (59), oder aber für das Sarkomer ab einer Dehnung über 2,1 µ (95). Ebenfalls zeigt ein versteifter Ventrikel infolge zum Beispiel eines Ödemes eine veränderte Compliance.
Da die Spannungsänderung im elastischen Element mit der Verkürzungsgeschwindigkeit im kontraktilen Element identisch ist, muß somit eine konstante Dehnbarkeit der myokardialen Fasern vorausgesetzt werden, wenn Betrachtungen der Kontraktilität mit Hilfe der Verkürzungsgeschwindigkeit und damit der Druckanstiegsgeschwindigkeit des Ventrikels angestellt werden.

In vorliegender Arbeit sollte dp/dt_{max} als Kriterium der Kontraktilität angewandt werden. Daher wurde in den Versuchen der mittlere Aortendruck konstant bei 100 mbar gehalten. Erstens erzielte man dadurch einen konstanten coronaren Perfusionsdruck, und zweitens erreichte die Druckanstiegsgeschwindigkeit ihren maximalen Wert in der isovolumetrischen Phase.
Die Herzfrequenz wurde unbeeinflußt aufgezeichnet, um durch sie keine Änderung an dp/dt_{max} herbeizuführen.
Die Änderungen am enddiastolischen Druck wurden stets in gleichem Maße vorgenommen.
Die homeometrische Autoregulation konnte vernachlässigt werden, da eine Stabilität des dp/dt_{max}-Wertes für jeden Schritt der Meßreihe (EDP - dp/dt_{max}) abgewartet wurde.
Eine Überdehnung des Herzgewebes durch allzu hohe Belastung wurde vermieden. Die Vordehnung ging über einen EDP-Wert von 20 mbar nicht hinaus. Ein makroskopisch sichtbares Ödem ist nicht festgestellt worden, so daß die Compliance als konstant angenommen wurde.

Die Änderungen von dp/dt_{max} im zeitlichen Verlauf

der Versuche können demnach als Kontraktilitäts-änderungen aufgefaßt werden.

In vorliegender Arbeit ist die Kontraktilität nun auf vier Arten beobachtet worden.
Erstens, in Anlehnung an die Starling'schen Ventrikel-funktionskurven, indem ein fest vorgewählter EDP-Wert (Standard EDP) und der dazugehörige Herzauswurf für das spontan schlagende Herz aufgezeichnet wurden.
Zweitens , in Anlehnung an das Hill'sche Kraft-Geschwindigkeits-Konzept, indem ein fest vorgewählter EDP-Wert (Standard EDP) und der dazugehörige dp/dt_{max}-Wert abgelesen wurden.
Beide Male entsprachen die Standardwerte nicht einem bestimmten eingestellten Meßwert, sondern waren aus den Ventrikelfunktions- und dp/dt_{max}-Antwort-Kurven errechnet. Von den Nachbarwerten gestützt waren diese Werte mit geringerem Fehler behaftet als bei direktem Ablesen.
Diese beiden Parameter können auch als`statische' Parameter bezeichnet werden, da sie eine Aussage bezüglich der Kontraktilität für einen einzigen Herz-schlag treffen.

Als weiteres Maß der Kontraktilität wurden drittens die Steigungen selbst im Geradenanteil der Ventrikel-funktions- und viertens der dp/dt_{max}-Antwort-Kurven betrachtet.
Daß eine Inotropieänderung mit einer Versteilerung oder Abflachung der Ventrikelfunktionskurven einher-geht, ist oftmals belegt (79,16,74). Bradley 1977 (15) zeigte diese Bedeutung der Steilheit von Funk-tionskurven für die Suffizienz des Herzens auch beim Menschen.

Verwendet man die Steigung im Geradenanteil von Funktionskurven als Maßzahl, so muß man beachten, daß sich die Steigungen bekanntlich nicht linear zu den Winkeländerungen verhalten. Auf Winkeländerungen zwischen 0° und 30° entfallen geringe Steigungsänderungen, auf gleiche Änderungen zwischen 60° und 90° dagegen hohe. Dies bedeutet, daß Steigungsdifferenzen besonders deutlich im hohen Steigungsbereich sichtbar werden, gleichmäßig im mittleren und nur gering im niedrigen Steigungsbereich. So erhebt sich die Frage, ob nicht sinnvoller das Winkelmaß auf die Geradenanteile der Funktionskurven anzuwenden sei, da jenes sich zwischen 0° und 90° linear ändert. Dagegen spricht jedoch die Erkenntnis in der Muskelmechanik, wonach ein Muskel eine Längenänderung gut bei geringer Gegenkraft, jedoch zunehmend schlechter bei hoher Gegenkomponente erzielt. In Analogie hierzu verkörpert die Kontraktilität einen nicht linearen Parameter. Je höher die Leistung eines Herzens sein soll, desto überproportional höher muß seine Kontraktilität sein. Insofern erscheint die Steigung des Geradenanteils einer Herzfunktionskurve sinnvoll als Kontraktilitätsparameter. Allerdings muß diese Nichtlinearität bei der Betrachtung des Kontraktilitätsverlaufes während der Versuchsdauer berücksichtigt werden. Besonders in den 37°C-Versuchen wird deutlich, daß zunächst große Steigungsverluste in der ersten halben Stunde zu verzeichnen sind. Hier bewegt sich die Steigung nämlich in ihrem extrem disproportionalen Bereich. Geringe Änderungen des Steigungswertes können unter Umständen schon hochprozentuale Kontraktilitätsänderungen bedeuten.
Hieraus folgt, daß die Steigung als Kontraktilitätsparameter nur in Form numerischer Maßangaben zu ver-

wenden ist, nicht jedoch prozentual. Daher ist auf die Berechnungen des mittleren prozentualen Kontraktilitätsverlustes nach drei Stunden Versuchsdauer über die Kontraktilitätsparameter $\triangle$ Fluß und $\triangle$ dp/dt_{max} verzichtet worden (siehe 3.3).

Bei der Betrachtung dieser vier Kontraktilitätsparameter muß beachtet werden, daß die Meßwerte der Ventrikelfunktionskurven zu einem anderen Zeitpunkt der Herzaktion entstehen als die Werte der dp/dt_{max}-Antwortkurven. Während, -wie zuvor gezeigt-, die dp/dt_{max}-Werte in der Anspannungszeit gemessen werden, entstehen die Ventrikelfunktionskurven zur Austreibungszeit. Es ist somit nicht nur ein Pumpparameter einem Muskelparameter gegenübergestellt, sondern auch der kontraktile Status zu einem anderen Zeitpunkt der Herzaktion beobachtet worden.

Dennoch findet man eine enge Korrelation der Parameter untereinander. Der Parametervergleich zeigt, daß die Antworten auf Vordehnungsänderungen von Stand.dp/dt_{max} gut mit denjenigen von $\triangle$ dp/dt_{max} korrelieren. Der gefundene Koeffizient von r= 0,77 steht in Einklang mit dem von Schmidt et al. am Hunde-HLP gemessenen Wert zwischen 0,69 und 0,86 (88).
Ebenfalls findet sich die Korrelation zwischen Stand.dp/dt_{max} und Stand.Fluß von r= 0,801 in der Literatur bestätigt. Reek hat dafür einen Koeffizienten von r= 0,8005 gemessen (74).
Bussmann 1981 (24) findet bei Messungen an Patienten eine gute Korrelation zwischen dem Pump- und Muskelparameter nur unter körperlicher Belastung, nicht im Ruhestadium.
Auch wir haben die Beobachtung gemacht, daß auf EDP-Änderungen im ganz niedrigen Bereich (welches dem

Ruhestadium entspräche) der Aortenauswurf noch variiert werden konnte, während dp/dt_{max} keine Änderung mehr anzeigte. Die beiden Parameter wichen also voneinander ab. Dies trat jedoch erst bei schlechtem kontraktilem Zustand (nach 2 bis 3 Stunden Versuchsdauer) ein. Da Bussmann nicht angegeben hat, aus welchem Patientengut (Herzkranke oder Kontrollgruppe) sich seine Ergebnisse herleiten, sind diese Angaben nicht eindeutig miteinander zu vergleichen.

Obgleich die Kontraktilität also einerseits zur Anspannungszeit (dp/dt_{max}), andererseits zur Austreibungsphase (Aortenauswurf) festgehalten wird und obgleich die Kontraktilität einerseits an einem einzelnen Herzschlag (Stand.dp/dt_{max} , Stand.Fluß), andererseits über die Vordehnungsänderung zu einem Arbeitszyklus ($\triangle$ dp/dt_{max} , $\triangle$ Fluß) abgelesen wird, stimmen die Aussagen der verwandten Parameter überein. Alle vier Kontraktilitätsparameter zeigen signifikant im vierstündigen Verlauf der Versuche eine spontane Insuffizienz des Präparates an.
Damit stehen die vier Parameter gleichwertig nebeneinander und sind zur Bestimmung der kontraktilen Stabilität eines Herzpräparates brauchbar.

Das Ergebnis einer abnehmenden Herzgüte über längere Beobachtungszeit hinweg steht in Einklang mit Angaben über das Hunde-HLP bei Schmidt et al. 1978 und Reek 1979 (84,74), über das isolierte blutperfundierte Katzenherz bei Lorber et al. 1953 (55), das isolierte Hundeherz bei Reek 1979 (74) und über das isolierte, mit saliner Lösung perfundierte Rattenherz bei Opie et al. 1971 (68).

Vorliegende Versuchsergebnisse stehen jedoch im Gegensatz zu denen von Sarnoff 1958 (81) am blutperfundierten ISH der Ratte, von Monroe 1966 (58), von Neely et al. 1967 (64) am isolierten, mit saliner Lösung perfundierten Rattenherzen, von Bünger et al. 1979 (22) am isolierten Meerschweinchenherzen.

Somit stellt sich die Frage, wodurch die Spontaninsuffizienz zu erklären ist.
Das Präparat besitzt im Vergleich zum lebenden Organismus eine Reihe von Unterschieden. Im folgenden werden diese Unterschiede und ihre mögliche Bedeutung für die festgestellte Insuffizienz des Präparates diskutiert:

4.2 Das Perfusionsmedium

Das Präparat wird nicht mit Blut, sondern mit saliner Lösung perfundiert. Dies bringt Unterschiede in der Sauerstoffbindungs- und Transportcharakteristik, in der Viskosität, in der Substratbeimengung. Die saline Lösung hat den Vorteil, daß sie leicht herstellbar ist, daß sie keine Einflüsse durch Mikroembolien, zugesetzte Antikoagulantien oder Hämolyse befürchten läßt, daß kein weiteres metabolisierendes System in Form von Erythrocyten in die Überlegungen einzubeziehen ist. Saline Lösung wird praktisch ausschließlich von allen Arbeitsgruppen verwandt, die mit isolierten Ratten- und Meerschweinchenherzen arbeiten. Aus diesen Gründen heraus erschien es sinnvoll, dies künstliche Perfusionsmedium zu verwenden.
Allerdings muß auch folgendes beachtet werden:
Saline Lösung muß mit hohem Sauerstoffgehalt versetzt werden, da sich dieser nur physikalisch darin löst. Das bedeutet, daß die Sauerstoffspannung fünffach höher (67,7), der Gehalt aber zehnfach niedriger ist und schneller

wieder verflüchtigt ist als aus dem Blut. Um einen maximalen Sauerstoffgehalt zu erzielen, wurde daher in vorliegenden Versuchen ca. 30 Minuten lang die Lösung vor Versuchsbeginn äquilibriert. Außerdem sollte sauerstoffundurchlässige Glasware des künstlichen Kreislaufes sowie ein minimalisierter Weg zwischen Oxygenator und Herz den Sauerstoffgehalt optimieren. Der an der Vorhofkanüle festgestellte Sauerstoffpartialdruck von 585 mm Hg erschien ausreichend für eine genügende Sauerstoffsättigung der salinen Lösung.

Zum anderen wurde bei der Verwendung einer salinen Lösung immer wieder ein makroskopisches Ödem an den perfundierten Herzen beobachtet (20,67,93). Dies erklärt sich aus dem fehlenden onkotischen Druckgradienten der eiweißfreien Lösung. Denn physiologischerweise besitzt diese eine hohe Bedeutung für die Rückdiffusion des Gewebewassers. Die Zusammensetzung der verwandten Lösung war daher auf eine physiologische Osmolalität von 300 mosm/kg abgestimmt worden und wurde mit einem Osmometer über die Methode der Gefrierpunkterniedrigung vor jedem Versuch kontrolliert. Ein makroskopisch sichtbares Ödem am Herzen wurde bei diesen Präparaten auch nicht festgestellt. Allerdings ist dies nicht mikroskopisch gesichert worden.

Weiterhin besitzen saline Lösungen eine geringere Viskosität als Blut. Dies erklärt ihre hohe Durchströmungsgeschwindigkeit, die sich vor allem in einem erhöhten Coronarfluß ausdrückt (7,10,39.67). Der in den 37°C-Versuchen gemittelte Coronarfluß von 1609,5 ml/min/100g FG entspricht diesen erhöhten Werten.

Zudem enthält Blut als Transportmedium jeweils vom Zustand des Organismus abhängige individuelle Zusätze, wie zum Beispiel Nahrungsbestandteile, Abwehrstoffe, Hormone, die einer salinen Lösung naturgemäß fehlen.
Andererseits werden durch die saline Lösung Abbauprodukte zwar verdünnt, physikalisch gelöst und gepuffert, aber nicht eliminiert.
Die saline Lösung hat somit den Vorteil der Definierbarkeit und Reproduzierbarkeit ihrer Zusammensetzung. Allerdings kann die Reduktion des Substratzusatzes auf bestimmte Stoffe einen Mangel an für das Herz notwendigen Zusätzen oder einen Überschuß nicht eliminierter Schadstoffe mit sich bringen.
Hier war Glucose als einziges Substrat der Lösung zugefügt worden.

4.3 Das Präparat

In vorliegenden Versuchen wurde ein isoliertes Linksherzpräparat betrieben. Dieses ist denerviert und nicht mehr den exogenen Sympatikus/Parasympatikus-Einflüssen ausgesetzt. Unkontrollierbare Auswirkungen des Katecholamingehaltes auf die Hämodynamik und die Kontraktilität sind daher ausgeschlossen.
Zum anderen bedeutet ein ausschließliches Linkspräparat aber auch, daß Abschätzungen über Sauerstoffverbrauch, Herzarbeit oder Leistung mit einem geringen systematischen Fehler behaftet sind: Der rechte Ventrikel ist nur mit einem Ruheanteil an der Bilanz beteiligt.
Vorteil einer reinen Linksherzpräparation ist der einfache und für die Herzmechanik schonende präparative Aufwand. Die Aussagen bezüglich des kontraktilen, hämodynamischen und metabolischen Verhaltens

sind auf den rechten Ventrikel übertragbar, wie von einer Reihe von Autoren beschrieben wurde (46,84,74). Somit stellt das isolierte Linksherzpräparat, - unter den oben genannten Einschränkungen -, ein einfaches, aber aussagekräftiges Modell dar.

4.4 Der künstliche Kreislauf

Das Herz war in einen künstlichen Kreislauf eingefügt, in dem das linke Herz Arbeit verrichtete. Physiologischerweise besitzt eine Ratte von 300 g Gewicht 20 ml Blut und hat ein Herzminutenvolumen von 58 ml/min bei einem Blutdruck von 135 mmHg zu 95 mmHg. Thorakotomierte Ratten dieser Gewichtsklasse weisen dagegen einen Blutdruck von 120 mmHg zu 60 mmHg auf (70).
Der künstliche Kreislauf wurde in vorliegender Arbeit bei einem mittleren Aortendruck von 75 mmHg (100 mbar) gehalten, um einerseits eine genügend hohe Belastung des Herzens zu erzielen. Nur dann kann ein Herz seinen normalen oxydativen Metabolismus vollführen (39). Zum anderen sollte die Kontraktilität anhand von dp/dt_{max} bestimmt werden. Dies ist nur bei einem Aortendruck größer als 60 mmHg sinnvoll (62), siehe 4.1 . Das Präparat wurde somit annähernd auf dem physiologischen Niveau von thorakotomierten Ratten betrieben.

Der künstliche Kreislauf kann nicht diejenigen elastischen Eigenschaften des natürlichen Kreislaufes mit seinem Windkesselsystem und seinen Arteriolen bieten. Die Windkesselfunktion wurde zwar über einen luftgepufferten Widerstand (siehe W_2 in Abb.1) soweit nachgeahmt, daß die Aortendruckkurve der physiologischen vergleichbar ist. Allerdings kann das starre System aus Glasware die anderen elastischen Gefäßeigenschaften nicht imitieren.

Insofern werden die hämodynamischen Funktionen des Herzens vom künstlichen Kreislauf eingeschränkt.

Inwieweit die aufgeführten unphysiologischen Eigenschaften Einfluß auf die Suffizienz des Präparates besitzen, soll im folgenden untersucht werden:

4.5 Der Sauerstoffverbrauch

Der Sauerstoffverbrauch am Herzen setzt sich aus verschiedenen Anteilen zusammen.

a) Der Basalverbrauch

Diejenige minimale Menge an O_2, die ein stillgestelltes Herz benötigt, ohne Schaden zu nehmen, bezeichnet man als den Basalverbrauch des Herzens. Am menschlichen Herzen wird ein Basalverbrauch von 1,5 ml O_2/min/100 g gefunden (41,89). Das ist vergleichbar mit Werten an Hunden von 1,43 ml O_2/min/100 g FG (43). Kleinsäuger haben dagegen einen größeren O_2-Verbrauch pro 100 g Gewebe, wie Krebs 1950 (51) beschrieb. Er gab an, daß man die Meßwerte zum Beispiel von Ratten mit einem Faktor von 2/3 multiplizieren muß, um in vergleichbare menschliche Größenordnungen zu gelangen. Dies stimmt mit den Ergebnissen von Arnold und Lochner 1965 (5) überein. Sie haben an stillgestellten Rattenherzen in kardiopleger Lösung (KCl) zwischen 34°C und 24°C einen Sauerstoffverbrauch von 4,1 ml/min/100g nach 10 Minuten bis 2,2 ml/min/100g nach 90 Minuten festgestellt. Sehr viel geringere Werte geben dagegen Bonhoeffer und Standfuß 1964 (14) für das Rattenherz bei 37°C an. Unter Verwendung einer besonderen kardioplegen Lösung (Na^+-Entzug und Zugabe von Procain) haben sie einen Basalverbrauch von 0,6 ml/min/100g gefunden. Allerdings werden keine Angaben bezüglich der Wiederbelebungsfähigkeit der Herzen bei diesen Autoren gemacht. Insofern ist nicht gewährleistet,

ob diese Forderung an den Basalverbrauch, daß keine irreversiblen Veränderungen der lebenden Struktur darunter eintreten darf, bei diesem sehr niedrigen Meßwert eingehalten wird.
Der Basalverbrauch ändert sich mit der Temperatur. Nach dem van't Hoff'schen Gesetz (siehe 4.11) wäre ein Sauerstoffbasalverbrauch der 29°C-Versuche von 2,5-fach weniger als derjenige der 37°C-Versuche zu erwarten. Demgegenüber finden sich in der Literatur keine solch großen temperaturbedingten Unterschiede bzgl. des Basalverbrauches. Whalen 1960 (103) gibt für 27°C einen Wert von 1,26 ml/min/100 g für Homogenate der Trabeculae carneae der Ratte an. Bei Arnold und Lochner 1965 (5) kann man einen Wert von ca. 2 ml/min/100 g für die Temperatur von 33°C abschätzen.

Übertragen auf die vorliegenden Versuche bedeutet dies, daß bei den 37°C-Versuchen eine Sauerstoffmindestmenge von ca. 2,25 ml/min/100 g FG und bei den 29°C-Versuchen von ca. 1,7 ml/min/100 g FG dem Perfusionsmedium entnommen werden müßte, damit die Rattenherzen ungeschädigt bleiben. In den vorliegenden Versuchen waren die Rattenherzen allerdings in Funktion. Ein zusätzlicher Funktionsverbrauch an Sauerstoff ist demnach nötig.

b) Der Funktionsverbrauch

Die Werte, die der Sauerstoffverbrauch unter Funktion annimmt, variieren sehr stark. Für das menschliche Herz zum Beispiel kann sich der Ruheverbrauch von ca. 8 - 10 ml/min/100 g FG auf das 3 - 4-fache steigern (89). Somit wurde vielfach versucht, den Funktionsverbrauch und die dabei mitbestimmenden Faktoren genau aufzuzeigen, um eine exakte O_2-Bilanz zu erstellen:
Starling und Visscher 1927 (98) machten am schlagenden Herzen von Hunden die initiale Faserlänge für den

O_2-Verbrauch verantwortlich.
Demgegenüber fanden Evans und Matsuoka 1914 (31) sowie Rhode 1933 (77) am blutperfundierten HLP, daß auch die Nachbelastung für den Sauerstoffverbrauch von Bedeutung ist. Eine Erhöhung des Aortendruckes bei konstantem Auswurf ließ den Sauerstoffverbrauch ansteigen. Die Spannungsentwicklung wurde als O_2- verbrauchender Faktor erkannt.

Zudem hat natürlich die externe Arbeit Einfluß auf den O_2-Verbrauch.
Vergleicht man beide Arbeiten -die Volumenarbeit gegen konstanten Druck und die Druckarbeit bei konstantem Volumen- miteinander, so zeigt sich, daß die Volumenarbeit weniger an Sauerstoff verlangt (42,11,64,80,17). Der Wirkungsgrad des Herzens, das heißt, der in mechanische Arbeit umgesetzte Bruchteil der gesamt aufgewandten Energie, ist bei Volumenarbeit höher als bei Druckarbeit. Insgesamt beträgt er am Hunde-HLP 6% - 13% (42). Für das menschliche Herz wird er mit 15% -30% angegeben (89).

Daß die externe Arbeit von Bedeutung für den O_2-Verbrauch ist, wird allgemein anerkannt, jedoch gibt es hinsichtlich der Berechnung unterschiedliche Auffassungen. Auf der Suche nach einem Zusammenhang, der trotz der Diskrepanz zwischen Druck- und Volumenarbeit den O_2-Verbrauch für jeden beliebigen Arbeitszyklus des Herzens treffend beschreibt, schlug Sarnoff 1958 (80) den tension-time-index (TTI) vor. Er berechnet sich aus der Fläche unter dem systolischen Anteil der Aortendruckkurve multipliziert mit der Herzfrequenz (9). Dabei spielt die Größe des ausgeworfenen Volumens keine Rolle (41).
Britman 1964 (19) zeigte jedoch, daß die Korrelation zwischen O_2-Verbrauch und TTI nur für einen linksventrikulären Sauerstoffverbrauch kleiner als 15 ml linear verläuft.

Für das menschliche Herz bei Arbeit gibt er zudem an, daß dieser konstante Zusammenhang zwischen TTI und O_2-Verbrauch nicht zu finden ist. Er schlägt als maßgebend für den Sauerstoffverbrauch die `total contractile element work´ (CEW) vor. Diese CEW würde besser mit dem O_2-Verbrauch korrelieren. Die CEW berechnet sich aus der Summe der Arbeit, die für das Dehnen der elastischen Komponenten bei höchster Kraft aufgewandt wird, plus derjenigen Arbeit, die für die Verkürzung der Muskelfaser nötig ist. Damit sind in ihr die Berechnung der externen Arbeit bei Ventrikelauswurf sowie diejenige der Faserelemente bei isovolumetrischer Verkürzung einbezogen. Vereinfacht kann die CEW aus Herzfrequenz, mittlerem links-ventrikulärem Druck und mittlerem links-ventrikulärem Volumen abgeschätzt werden. Allerdings ist auch mit dieser Methode der O_2-Verbrauch nicht vollständig beschrieben, der Korrelationskoeffizient beträgt r= 0,91.

Feinberg et al. 1962 (32) schlugen den `cardiac effort index´ (mittlerer Aortendruck mal Herzfrequenz) vor. Sie nehmen an, daß die externe Auswurfarbeit in Herzfrequenz, Blutdruck und Systolendauer enthalten ist und nicht separat in die Berechnung eingehen muß. Allerdings darf sich die Größe des Ventrikels nicht ändern, weil nur so die Myokardfaserspannung mit dem mittleren Aortendruck in Rechnung gesetzt werden kann.

Einen weiteren O_2-verbrauchenden Faktor gaben Sonnenblick et al. 1965 an (96). Sie zeigten, daß trotz Spannungsverringerung im Myokard der O_2-Verbrauch gesteigert werden kann, wenn die Verkürzungsgeschwindigkeit der Faserelemente (Kontraktilität) zunimmt.
Auch Opie et al. 1965 maßen der kontraktilen Kraft Bedeutung für den Sauerstoffverbrauch der Herzen bei (67). Eine Steigerung des coronaren Perfusionsdruckes und damit der Kontraktilität des Herzens bewirkte einen vermehrten Sauerstoffverbrauch .

In diesem Zusammenhang ist auch der Einfluß der Herzfrequenz auf den Sauerstoffverbrauch zu sehen. Boerth et al. 1969 (13) zeigten einen positiven inotropen Effekt der Herzfrequenz am intakten Hundeherzen, Schmidt et al. 1979 (86) am Hunde-HLP.
Andererseits verknüpft Sarnoff 1958 (80) über die Systolendauer als Größe bei der Berechnung des TTI den Sauerstoffverbrauch mit der Herzfrequenz. Die Herzfrequenz sollte also bei der Beurteilung des myokardialen Sauerstoffverbrauches mitberücksichtigt werden.
Ebenfalls über eine Kontraktilitätssteigerung nehmen Katecholamine Einfluß auf die O_2-Bilanz. Sie steigern in geringem Umfang direkt den Basalverbrauch, daneben aber hauptsächlich kontraktilitätsabhängig den Funktionsverbrauch (43).

Als geringer, aber nicht zu vernachlässigender Faktor wird die Aktivierungsenergie angesehen, die den Muskel in den Zustand versetzt, sich zu kontrahieren, und die ebenfalls Sauerstoff verbraucht. Graham et al. 1968 (43) unterscheiden dabei drei Anteile der Aktivierungsenergie. Die elektrische Aktivierung, die Aktivierung und Deaktivierung des kontraktilen Apparates und die Aufrechterhaltung des aktiven Zustandes.
Unter elektrischer Aktivierungsenergie wird diejenige Menge an Energie beschrieben, die zur Depolarisierung des Aktionspotentiales benötigt wird. Sie ist mit 0,5% am Gesamtenergiebedarf beteiligt (17).
Unter Energie zur Aktivierung des kontraktilen Apparates wird diejenige Energie beschrieben, die notwendig ist, um über den aktiven Transport Ca^{++}-Ionen nach einer Kontraktion von den Myofilamenten fort ins sarkoplasmatische Retikulum zurückzuholen (17).
Neben der Spannungsentwicklung, zu der Sauerstoff für die Energiebereitstellung benötigt wird, bedarf auch die Aufrechterhaltung der Spannung eines Anteiles an Energie.

Sie macht jedoch nur einen äußerst geringen Prozentsatz aus (17).
Ein weiterer Bruchteil an Energie wird benötigt, wenn sich der Herzmuskel gegen Belastung verkürzt. Dieser zunächst nur am Skelettmuskel von Fenn beschriebene Effekt, wonach ein Muskel mehr Energie benötigt, wenn er sich gegen eine Belastung verkürzt, als wenn er nur Spannung alleine entwikkelt, konnte von Pool et al. 1968 (72) auch am Katzenpapillarmuskel demonstriert werden. Am intakten Herzen wird ein geringer Anteil des O_2-Verbrauches also auch für diesen Fenn-Effekt aufgewandt. Unter Einbeziehung des Fenn-Effektes beschrieben Coleman et al. 1969 (26) die Energieutilisation des Herzens bei konstanter Kontraktilität als:

V_{O_2} (µl/mg/Schlag) x 10^{-3} wird bestimmt über :

0,57 (gmm) external work (= Nachbelastung x Verkürzungsstrecke)

\+ 1,34 (gmm) internal work (= Spannungsentwicklungsarbeit).

Zusammengefaßt kann der Sauerstoffverbrauch des Herzens von fünf Faktoren bestimmt werden (43,17):

- dem basalen O_2-Verbrauch
- der Spannungsentwicklung
- der externen Arbeit
- dem kontraktilen Zustand
- der Aktivierungsenergie plus Fenn-Effekt

Nur, wenn von gleichen Verhältnissen bzgl. dieser Faktoren ausgegangen wird, können Angaben über den O_2-Verbrauch verschiedener Autoren verglichen werden.

In der vorliegenden Arbeit können die Sauerstoffverbrauchswerte nur abgeschätzt werden. Der Sauerstoffverbrauch berechnet sich bekanntlich nach dem Fick'schen Prinzip als Produkt aus der arterio-venösen O_2-Druckdifferenz und der Durchblutungsgröße.

Die in vorliegender Arbeit verwandte Technik zur Bestimmung beider Größen ist jedoch von der Methode her problematisch.

Der Coronarfluß (CF) wurde nämlich gemessen, indem die venöse Flüssigkeit aus dem rechten Ventrikel in ein Meßgefäß abtropfte (siehe 2.41). Bei dem reinen Linkspräparat stellte die venöse Flüssigkeit des rechten Ventrikels den Coronarfluß dar, abzüglich des geringen Anteiles Tebesichen Flusses. Es konnte hierbei allerdings unkontrolliert aus eventuell undicht abgebundenen Stellen des Herzens (Aortenkanüle, li.-Vorhofkanüle, Katheter-Tip-Manometer) oder aus sich im Versuchsablauf bisweilen bildenden Defekten sauerstoffgesättigte Lösung dem Coronarfluß zukommen. Dadurch ist sowohl die Menge an Coronarfluß als auch der Gehalt an Sauerstoffspannung darin mit einem Unsicherheitsfaktor belegt.
Hinzu kommt die Fehlermöglichkeit beim Messen der arteriovenösen O_2-Druckdifferenz, die sich auf den O_2-Gehalt im venösen Coronarperfusat bezieht. Aus dem Meßgefäß des Coronarflusses wurde nämlich die Lösung zur pO_2-Bestimmung entnommen. Damit konnte ein gewisser Prozentsatz des Sauerstoffgehaltes in die Raumluft entweichen. Zusätzlich gelangten Herzen mit hohem CF, z.B. bei 37°C, schneller zur Messung als diejenigen bei 29°C mit geringerem CF. Es war somit die Zeit, in der die venöse Flüssigkeit Möglichkeit zu einem Partialdruckausgleich mit der Raumluft hatte, unterschiedlich lang.
Vorbehaltlich der Einschränkungen der Methodik wurde der Sauerstoffverbrauch für den Ausgangszeitpunkt der Versuche abgeschätzt. Die mittleren CF-Werte liegen bei 37°C um 1609,5 ml/min/100gFG, bei 33°C um 1562 ml/min/100gFG, bei 29°C um 1352 ml/min/100gFG, wenn man ein mittleres Herzfeuchtgewicht von 1,05g zugrunde legt. Die mittleren venösen O_2-Partialdrucke haben Werte von 253,13 mmHg bei 37°C, von 261,48 mmHg bei 33°C und von 276,71 mmHg bei 29°C.

Von dem zu erwartenden Ausgangspartialdruck von 677 mmHg, der sich bei einer mit 95 Vol.% O_2-gesättigten Lösung im arteriellen Bereich ermitteln lassen müßte, wurden an der linken Vorhofkanüle allerdings nur 585 mmHg festgestellt. Auf dem Weg zum Herzen müssen demnach bereits 13% des Sauerstoffgehaltes über den künstlichen Kreislauf entwichen sein.

Es ergeben sich daher als art.-venöse Druckdifferenzen bei 37°C 331,87 mmHg, bei 33°C 323,52 mmHg, bei 29°C 308,29 mmHg. Aus den a.-v.-Druckdifferenzen und den bei diesen Temperaturen geltenden Löslichkeitskoeffizienten nach Bunsen (8) lassen sich die jeweils physikalisch gelösten Volumenprozent O_2,die aus der Lösung im Gewebe verbleiben, bestimmen: nach der Gleichung

$$\frac{pO_2 \times a}{760} = \text{Vol \%}$$

ergibt sich für 37°C 1,048 Vol %, für 33°C 1,085 Vol %, für 29°C 1,099 Vol %.

Multipliziert man diese Werte mit den CF-Werten,erhält man den O_2-Verbrauch in ml/min/100gFG. Es ergibt sich für 37°C = 16,86, für 33°C = 16,94, für 29°C = 14,85.

Diesen Werten liegt eine Vordehnung von ca. 5 - 10 mmHg und eine Nachbelastung von 100 mbar zugrunde.

Es muß berücksichtigt werden, daß die Werte, die sich auf 100 g FG beziehen,gleichmäßig zu niedrig sind. Denn der rechte Ventrikel ist bei dem Linksherzpräparat nur mit einem Ruheanteil am Gesamtverbrauch beteiligt. Am Gesamtherzpräparat müßte der Sauerstoffverbrauch aus der äußeren Arbeit des rechten Ventrikels noch hinzu gerechnet werden.

Vergleicht man unter diesen Einschränkungen die Meßwerte mit Angaben aus der Literatur, so ergibt sich folgendes. Gamble et al. 1970 (39) fanden an isolierten,arbeitenden, blutperfundierten Rattenherzen, die von einem Spendertier unterstützt wurden,O_2-Verbrauchswerte von 0,042 ml/min/100g linker Ventrikel/Schlag.Dieser Wert bezieht sich auf

einen Aortendruck von 112 mbar, die dazugehörige Vordehnung wurde nicht beschrieben.
Die in vorliegender Arbeit gefundenen O_2-Verbrauchswerte liegen mit 0,065 ml/min/100g Gesamtherz/Schlag um ca. 50% höher. Es ist jedoch bekannt, daß Herzpräparate mit salinen Perfusionsmedien einen höheren O_2-Verbrauch aufweisen (7). Dies würde zu den hier gefundenen Verbrauchswerten passen . Andererseits sind die Werte nicht völlig zu vergleichen, da keine Angaben bzgl. der verwandten Vordehnung in Gambles Arbeit gemacht werden.
An isolierten, arbeitenden Rattenherzen, die mit salinen Medien perfundiert wurden, bestimmten Neely et al. 1967 (64) einen O_2-Verbrauch von 2,3 mmol/h/g Trockengewicht. Diese Herzen waren mit einem Vorhofdruck von 10 mbar betrieben worden, arbeiteten gegen einen Aortendruck von 91,4 mmHg systolisch zu 35,1 mmHg diastolisch an und entsprachen mit einem Herztrockengewicht von 0,191g, einem Herzauswurf von 44 ml/min, einem CF von 17 ml/min/Herz und einer Herzfrequenz von 285/min in etwa den Werten aus vorliegender Arbeit. Legt man zur Bestimmung des O_2-Verbrauches der vorliegenden Arbeit Neelys Berechnungsweise zugrunde, findet man einen ähnlichen Verbrauch von 2,1 mmol/h/g Trockengewicht.
Opie et al. geben für isolierte, arbeitende Rattenherzen mit salinem Perfusionsmedium einen Sauerstoffwert von 304 µl/min/g FG an. In diesen Versuchen arbeiten die Herzen mit einer relativ hohen Vordehnung von 20 mbar gegen einen Aortendruck von 100 mbar an. Die an unserem Präparat gefundenen Sauerstoffverbrauchswerte liegen mit 170 µl/min /g FG niedriger, allerdings muß die von Opie vorgenommene hohe Vordehnung dabei berücksichtigt werden (68).
Trotz der zuvor aufgezeigten Einschränkungen sind also die O_2-Verbrauchswerte in Einklang mit der Literatur zu sehen.

Es kann jedoch nicht abgeschätzt werden, ob die O_2-Aufnahme für den Bedarf ausreichte. Der Ausgangsgehalt an Sauerstoff

ist mit 585 mmHg Partialdruck theoretisch zwar genügend hoch. Zudem könnte man vermuten, daß bei erhöhtem Coronarfluß (siehe 4.9) die Dicke der nicht konvektiven Schichten innerhalb der Coronarien abnimmt und der Gradient für den Diffusionsaustausch sogar zusätzlich wächst. Andererseits ist der O_2 -Bedarf an Herzen, die mit salinen Medien perfundiert werden, höher als an solchen, die mit Blut perfundiert werden.
Somit wird in der Literatur dennoch ein Sauerstoffmangel nicht ausgeschlossen (39).

4.6 Das zugefügte Substrat

Das Herz ist in der Lage, eine Vielzahl von Stoffen zum oxydativen Metabolismus heranzuziehen. Eine wichtige Energiequelle stellt dabei Glucose dar. Sie kann auf aerobem sowie anaerobem Wege verstoffwechselt werden.
Aerobe Verhältnisse herrschen nach Bretschneider 1957 (18) bei mindestens 6 Torr O_2-Angebot, nach Williamson 1961 (106) bei mindestens 200 mmHg Sauerstoffspannung in saliner Lösung.
Unter aeroben Verhältnissen ergibt sich eine Energiebilanz von 1,33 mg Glucose auf 1 ml O_2 (1 Mol Glucose zu 6 Mol O_2).
Für einen Ruheverbrauch von 10 ml O_2/100 g FG/min müßte ein Herz demnach 13,3 mg Glucose verstoffwechseln. Ein maximal arbeitendes Herz mit erhöhtem Sauerstoffbedarf, nach Müller 1962 (63) 30 ml/min/100 g FG, benötigt demnach ca. 40 mg Glucose pro Minute und 100 g FG.

Es ist der Verbrauch von Glucose allerdings von verschiedenen Faktoren beeinflußt :
Zum einen hängt er vom Substratgemisch ab. Sind andere Substrate vorhanden, ist Glucose nur zu 24% an der Gesamtoxydation beteiligt (52). Vorrangig werden zum Beispiel Acetoacetat mit 73% - 82% und endogene Substrate mit 18% - 27% verstoffwechselt. Allerdings kann die Glucoseutilisation durch Zugabe von Insulin gesteigert werden (11,22,61,65,78,105) und zwar bis zu 57% bei Zugabe von 2 U/ml Lösung.

Zum anderen bestimmt die Höhe des Glucoseangebotes die Aufnahmerate (11,92). Bleehen und Fisher 1954 (11) zeigten für einen Lösungsansatz von 3 g/l Glucose eine maximale Aufnahme. Eine höhere Konzentration bot keinen Vorteil. Limitierend für die Aufnahmekapazität scheint also nicht das äußere Glucoseangebot zu sein. Ebenso steigert eine hohe Durchblutung die Glucoseaufnahme. Dies zeigte Schultz 1977 am Skelettmuskel (92). Auf diese Weise kann eine geringere Konzentration kompensiert werden.
In vorliegender Arbeit wurde der Lösung aus Osmolalitätsgründen 1 g/l Glucose zugesetzt. Dies ist unterhalb derjenigen Menge , die Bleehen und Fischer als optimale Konzentration angaben. Durch den sehr hohen CF, den Herzen mit saliner Lösung als Perfusionsmedium aufweisen, dürfte aber dennoch ein optimales äußeres Substratangebot bestanden haben. Für die 37°C-Versuche mit einem CF von 1609,5 ml/min/100 g FG hätten nämlich 1610 mg Glucose das Gewebe passiert.
Weiterhin scheint die Glucoseaufnahme am Herzen von der verrichteten Arbeit abzuhängen (11,67,65).Neely et al. machten dafür einen gesteigerten Membrantransport der Glucose und eine höhere Phosphorylierungsrate verantwortlich (65). Allerdings sieht Schultz 1977 (92) am Skelettmuskel keinen erhöhten Glucoseverbrauch bei vermehrter Stimulierung.
In vorliegender Arbeit ist nun die tatsächliche Glucoseaufnahme nicht festgestellt worden. Es gibt aber Werte aus der Literatur mit ähnlichen Präparaten:
Neely et al. 1967 (65) beschreiben ein Rattenpräparat, das mit 10 mbar vorgedehnt wird und gegen einen Druck von 60 mmHg anarbeitet. Dabei stellt er einen Glucoseverbrauch aus der mit 5 mMol Glucose versetzten salinen Lösung von 167 µMol/h/g TG (= 11 mg/min/100g FG) in der ersten Stunde und von 279 µMol/h/g TG (= 17,5 mg/min/100g FG) in der zweiten Stunde fest. Die O_2-Aufnahme bleibt konstant. Somit folgert Neely, daß das Herz zu späterer Zeit mehr von

exogenem Substrat abhängt als zu Beginn. Das Herz verstoffwechselt vermutlich außer Glucose auch anderes Substrat.
Diese zeitlich unterschiedliche Glucoseaufnahme wird bestätigt von Opie et al. 1971 (68). Sie finden Glucoseaufnahmen von 18,0 ± 0,7 µMol/g FG in den ersten 15 Minuten (das entspräche ca. 340 µMol/h/g TG). Diese Glucoseaufnahmen liegen höher als bei Neely, dafür verrichten die Rattenherzen bei Opie aber auch vermehrt Arbeit. Dort wird mit einer Vordehnung von 20 mbar gegen einen Aortendruck von 100 mbar angearbeitet.
Die vermehrte Glucoseaufnahme entspricht einer relativ gesteigerten Gluconeogenese. Sofort nach Arbeitsbeginn findet Neely nämlich einen gesteigerten glycolytischen Fluß mit Verringerung des Glycogengehaltes und des Gehaltes an ATP und Phosphokreatin. Dem folgt eine zweite Phase , in welcher der Glycogenspiegel wieder ansteigt und auch die hochernergiereichen Phosphate vermehrt gebildet werden. Beide erreichen ihren Ausgangswert jedoch nicht wieder und nehmen dann langsam kontinuierlich ab. Entsprechend läßt die hämodynamische Funktion des Präparates nach.
Zur Bereitstellung der Energie scheint Glucose als exogenes Substrat also nicht auszureichen, das Herz greift auf seine endogenen Glycogen-, Phosphat- und Fettreserven zurück (36,64).
Auch Dhalla et al. 1973 (29) und Willebrand und Van der Veen 1963 (104) beschreiben am Langendorff-Präparat, das mit saliner Lösung perfundiert wurde, diese Fähigkeit des Herzens, seine endogenen Energiereserven in begrenztem Umfang wieder aufzufüllen. Allerdings wird auch dort ein erneuter Abfall des Glycogenspiegels nach ca. einer Stunde Versuchsdauer gefunden. Trotz eines optimalen exogenen Angebotes scheint Glucose als alleiniges Substrat für die Energiebereitstellung eines mehrstündigen, stabilen Herzpräparates nicht auszureichen.
Neely et al. geben zwar für ihr Präparat Stabilität

bzgl. 3 Stunden Versuchsdauer an, aber auch sie beschreiben einen vermehrten Bedarf an exogener Glucose nach 1 Stunde Versuchszeit. Dies deutet auf ein Erschöpfen endogener Energiereserven hin. Zum anderen geben sie für das Präparat eine Insuffizienz nach einer Stunde an, sobald dieses bei einem Aortendruck von 120 mmHg betrieben wird. Das geringere Arbeitsniveau kann also für die scheinbare Stabilität verantwortlich gemacht werden.

Unter hyp- oder anoxischen Bedingungen ist die Energiebilanz aus Glucose noch geringer:
Dort finden Morgan et al. 1959 und 1961 (**60**,61) an isolierten Rattenherzen zwar hohe Glucoseaufnahmen zwischen 15 und 35 mg/min/100 g FG (= 300 µMol/h/ g TG) aus saliner Lösung. Und Müller et al. 1962 (**63**) geben für Meerschweinchenherzen sogar 54 mg/min/100 g FG an. Allerdings liegt der Glucosebedarf theoretisch schon in Ruhe mit 160 mg/min/100 g (63) bei Anoxie um 12- fach höher als unter aeroben Verhältnissen. Bei Herzarbeit müßte demnach noch mehr Glucose verstoffwechselt werden. Eine Glycolysekapazität von 55 mg Glucose/min/100 g könnte unter anaeroben Verhältnissen höchstens ein Drittel des Ruheenergiebedarfes decken.
Die verschlechterte Energiebilanz unter Anoxie zeigt auch Opie 1971 (68) für das arbeitende isolierte Rattenherz, dem einzig Glucose als Substrat zur Verfügung steht. Den anoxischen Herzen fehlt die Kapazität, nach dem anfänglichen Abfall von ATP und Phosphokreatin diese Spiegel erneut aufzubauen.

Es zeigt sich also, daß Glucose zwar den Vorteil bietet, als Substrat auch unter Sauerstoffmangel Energie zu liefern. Als alleiniges Substrat reicht Glucose aber nicht aus, um ein isoliertes Herzpräparat stundenlang stabil zu halten, wenn -wie in vorliegender Arbeit- ein relativ hohes Arbeitsniveau gefordert wird.
Es ist erforderlich, dem Herzen ein hohes Ausgangsniveau

seiner endogenen Energiereserven zu erhalten. Dhalla et al. 1973 (29) zeigten am Langendorff-Präparat, daß die Methode der Herzisolierung Einfluß auf die endogenen Energiespiegel nimmt. Hochenergiereiche Phosphate , CrP und ATP, sinken bei Anaesthesierung und anschließender Thorakotomie um 90% bzw. 20% , während die AMP und ADP als niederenergetische Phosphate um das 2- bis 3- fache an Gehalt steigen. Der Glycogenspiegel nimmt von 11,1 mg/g TG auf 5,5 mg/g TG ab. Glucose als Perfusionssubstrat kann diesen Abbau nach 10 Minuten für die energiereichen Phosphate wieder rückgängig machen, für Glycogen wird ein mittleres Niveau wieder erreicht.
Somit ist es sinnvoll, dem Präparat vor Versuchsbeginn erst eine gewisse Zeit zur Regeneration zu lassen. In dieser Arbeit waren dafür 15 min angesetzt.
Da das Herz sehr vielseitig Substrate verwerten kann, wurde nach Möglichkeiten gesucht, mit anderen Substraten ein Herzpräparat weitergehend als mit Glucose zu stabilisieren (104,20,21,22,93,99).

Unterschiedliche Substrate bewirken unterschiedliche Herzfrequenz, Coronarfluß, O_2-Verbrauch an isolierten Rattenherzen (104,25). Fettsäuren haben im Vergleich zu Glucose zwar einen höheren O_2-Verbrauch, aber einen geringeren CF. Sie erweisen sich bzgl. HF, CF und O_2- Verbrauch über 60 min am Langendorff-Präparat als Substrat mit stabilstem Niveau. Pyruvat war darin Glucose ebenfalls überlegen . Bünger 1975 (20) verglich verschiedene Kohlenhydrate bzgl. ihrer Stabilitätswirkung am Langendorff-Präparat bei Meerschweinchenherzen. Dort erwies sich Glucose in Kombination mit Pyruvat als bestes Substrat. Für das arbeitende Meerschweinchenherz verwandte Bünger 1979 (22) eine Perfusionslösung mit 5mMol Glucose, 0,2 mMol Pyruvat und 40 mU/l Insulin als Substrat. Das Präparat erwies sich bzgl. der Autoregulation des Coronarsystemes, der Ventrikelfunktion und des O_2-Metabolismus

als vergleichbar mit stabilen HLP-Präparaten (42,98). Dies galt jedoch nur für einen Bereich zwischen 40 und 70 mmHg Aortendruck. Bei höheren Drucken sinkt die Auswurf - leistung des Herzens bei gesteigertem O_2-Verbrauch rasch ab. Der Wirkungsgrad der Herzen verringert sich zunehmend.

Segel et al. 1982 (93) perfundieren isolierte, arbeitende Rattenherzen mit Fluosol-43, einer synthetischen Emulsion, die eine hohe O_2-Kapazität besitzt und einen kolloidosmotischen Druck ähnlich dem von Plasma aufweist. Hierdurch sollte eine fragliche Sauerstoffschuld sowie die stets in Ödembildung und Mitochondrienschwellung (67) feststellbare ultrastrukturelle Beeinträchtigung der Herzpräparate bei Perfusion mit salinen Lösungen verhindert werden. Nach 6 h Versuchsdauer zeigten die Fluosol-43 perfundierten Herzen im Vergleich zu denjenigen mit salinem Medium relativ konstanten li.-ventr.-Druck, dp/dt_{max}, Sauerstoffverbrauch und Herzgewicht.
Abfallend war jedoch die Schlagarbeit und der Wirkungsgrad bei gesteigertem EDP-Wert, allerdings in geringerem Maße als bei Präparaten ohne Fluosol-43.
Somit erwiesen sich die mit Fluosol-43 perfundierten Herzen als stabiler. Allerdings arbeiteten auch diese Präparate bei einer Nachbelastung von 60 mmHg, so daß eine Aussage über die Stabilität bei höherem Arbeitsniveau nicht möglich ist.
Obgleich bei anderem Substratangebot die Stabilität isolierter Herzpräparate auf niedrigem Arbeitsniveau verbessert werden kann, ist auf einem Niveau, das unserem entspräche, auch mit diesen Substraten keine Stabilität zu erzielen. Dies zeigte Suwita 1984 an isolierten, arbeitenden Rattenherzen (99) .
Weshalb sollte allerdings dieses Arbeitsniveau eingehalten werden?

Zum einen sollte die Kontraktilität über dp/dt_{max} beurteilt werden . Dies ist, wie in (4.1) gezeigt, nur bei Aortendrucken über 60 mmHg sinnvoll.
Weiter ist die Sauerstoffversorgung künstlich perfundierter Herzen umstritten. Nur ein genügend hoher Metabolismus kann Sauerstoff in ausreichender Menge verwerten (39).
Außerdem sollte möglichst physiologisch gearbeitet werden. Thorakotomierte Ratten von 300 g Gewicht besitzen einen mittleren arteriellen Blutdruck von 80 mmHg (70). Somit erschien das in dieser Arbeit gewählte Arbeitsniveau mit einem mittlerem Aortendruck von 75 mmHg (100 mbar) sinnvoll.

4.7 Die Denervierung

Ein isoliertes Herz ist naturgemäß denerviert und damit den exogenen nervösen Einflüssen nicht mehr ausgesetzt. Katecholaminwirkungen am Herzen bzgl. der Herzfrequenz, des Aortenflußes und der Kontraktilität (87) sind daher nicht zu erwarten. Im Vergleich zum normalen Organismus besitzt das isolierte Herz eine niedrigere Herzfrequenz, einen geringeren Aortenfluß und ein niedrigeres Katecholaminniveau. Außerdem ist der Sauerstoffverbrauch geringer (39).
Den Zusammenhang von Sauerstoffverbrauch und Katecholamingehalt führt Braunwald 1971 (17) auf den Kontraktilitätszustand zurück. Er findet am stillgestellten Herzen kaum einen Effekt auf den Sauerstoffverbrauch bei Katecholaminzugabe. Dagegen ist dieser am schlagenden Herzen sehr deutlich.
Aus der Verknüpfung von Kontraktilität und Katecholamingehalt ergab sich die Vermutung, das niedrige Niveau der Katecholaminspeicher am isolierten Herzen könnte Ursache für dessen fortschreitende Insuffizienz sein.

Monroe et al. 1966 (58) fanden dazu eine gute Korrelation des Abfalls von Herzfunktion und Katecholamingehalt. Allerdings kommen sie in Übereinstimmung mit Dhalla 1971 (28) zu der Auffassung, dies sei nicht maßgebend für die Insuffizienz des Präparates. Ein Abfall der kontraktilen Kraft nach Perfusion mit anaerobem Medium geht nämlich nicht mit einem vergleichbaren Sinken des Katecholamingehaltes im endogenen Herzspeicher einher. Ebensowenig zeigen Nialamide, die das Noradrenalinniveau senken, einen begleitenden Effekt auf die Kontraktilität.
Somit schafft die Denervierung durch das Ausschalten exogener nervöser Einflüße zwar ein geringeres kontraktiles Niveau, aber auf das Verhalten der Kontraktilität im zeitlichen Versuchsablauf scheint sie sich nicht auszuwirken. Zudem bietet sie den Vorteil, daß unkontrollierbare nervöse Einflüße auf das Präparat ,zum Beispiel durch Stressbedingungen, ausbleiben.

4.8 Die Herzfrequenz

Die Herzfrequenz (HF) kann durch Veränderungen Einfluß auf das Herzpräparat ausüben.
Sie scheint einen positiven inotropen Effekt bei künstlich induzierter Tachykardie zu erzielen. Das ist für das Hunde-HLP (86), für das intakte Hundeherz (13) sowie für das menschliche Herz (71) aufgezeigt worden. Allerdings gibt es auch Angaben in der Literatur, die nur einen geringen Einfluß der HF auf die Kontraktilität geltend machen (75,66,48).
Übereinstimmend wird jedoch gefunden, daß die HF bei Konstanthalten des EDP ohne Einfluß auf die Schlagarbeit ist. Das Schlagvolumen kann infolge erhöhter Inotropie unvermindert in kürzerer Zeit befördert werden. Dies wird in der Berechnung der Arbeit jedoch nicht berücksichtigt, so daß zwar das Herzminutenvo-

lumen, nicht jedoch die Schlagarbeit zunehmen (47,86).
Die Inotropieänderungen bei Variieren der HF ist vom inotropen Grundzustand des Herzens abhängig:
So fanden Schmidt et al. 1979 (**36**) am isolierten Hunde-HLP kurz nach Isolation die höchste Steigerungsrate der Kontraktilität. Je niedriger die Grundkontraktilität des spontan insuffizient werdenden Präparates wurde, desto geringer fiel die Ansprechbarkeit aus.
Da mit Frequenzstimulation der EDP-Wert sinkt (13,86), wird der inotrope Effekt vor allem bei Konstanthalten des EDP sichtbar. Dies ergibt sich aus der Vordehnungsabhängigkeit des zur Kontraktilitätsmessung verwandten dp/dt_{max}-Wertes.
Des weiteren ist der Zeitpunkt, zu welchem der variierte Schlag auf seinen Vorgänger folgt, von Bedeutung für das inotrope Verhalten. Pidgeon et al. 1982 (**71**) zeigten dies an herzgesunden wie an herzbeeinträchtigten Patienten. Demnach gibt es für jedes Herz eine individuelle optimale Möglichkeit für eine Kontraktilitätssteigerung bei Frequenzstimulierung.
Die Ursachen für frequenzabhängige Kontraktilitätsänderungen sieht Whalen 1958 (103) in der endogenen Katecholaminfreisetzung.
Dem wird von anderen Autoren widersprochen (47,86). Sie sehen den Mechanismus vor allem durch die Anwesenheit von Ca^{++}-Ionen in verschiedenen strukturellen Kompartments begründet. So vertritt Pidgeon die These: Ein intrazellulärer Ca^{++}-Speicher beinhaltet die zur Aktivierung der kontraktilen Proteine benötigten Ca^{++}-Ionen. Dieser Vorrat wird bei Depolarisation entleert und benötigt anschließend eine feste Zeit zur Auffüllung. Wenn die Depolarisation jedoch zulange ausbleibt, verliert er die Ca^{++}-Ionen wieder. Somit soll es einen optimalen Zeitpunkt geben, bei dem auf Depolarisation hin eine maximale Kontraktion erfolgt. Die Ca^{++} -Speicher werden laut Pidgeon

von zwei Seiten gefüllt. Einmal von dem Ca^{++}-Ausschluß der kontraktilen Proteine des vorherigen Schlages und zum anderen von der Einschleusung des Kalziums durch das vorherige Aktionspotential. Dies erklärt die Abhängigkeit der Kraft und Frequenz vom vorherigen Herzschlag.

In der vorliegenden Arbeit zeigte die mittlere Frequenz bei allen drei Versuchsklassen einen Abfall über die drei Stunden Versuchszeit hinweg. Besonders deutlich wird dieser für die 37°C-Versuche. Infolge der oben geschilderten Abhängigkeit von Frequenz und Kontraktilität wird also auch hierin der spontane Kontraktilitätsverlust des Präparates deutlich. Der Ca^{++}-Gehalt wird während der Versuchszeit nicht verändert. Somit könnte der Kontraktilitätsverlust dadurch erklärt werden, daß eine verschobene Energiebilanz den intrazellulären Ca^{++}-Transport, welcher zum Teil durch aktiven Transport erfolgt, verlangsamt.
Es käme der intrazelluläre Ca^{++}-Mechanismus in eine ungünstigere Ausgangslage für die Kontraktion und würde einen Kraftschwund und eine Frequenzverringerung bedingen.

Die Verknüpfung von Energiebilanz und kontraktilem Zustand läßt vermuten, daß die HF über die Kontraktilität indirekt den Sauerstoffverbrauch beeinflußt. Allerdings wird dies nicht einheitlich akzeptiert:
Laurent 1956 (54) beschrieb für extrem hohe Frequenzen, Van der Veen 1967 (101) auch im unteren Frequenzbereich einen Rückgang des O_2-Verbrauches pro Herzschlag bei Frequenzsteigerung. Andere Autoren (80,9,77,13)fanden demgegenüber einen Anstieg des O_2-Verbrauches pro Schlag bei HF-Stimulation. Berglund 1958 (9) findet in Übereinstimmung mit Sarnoff (80) 1958 eine lineare Korrelation des O_2-Verbrauches mit dem `total-tension-index' (siehe 4.5). Die HF-Steigerung ist mit einer Verkürzung der Diastole und einer relativen Verlängerung der Systole verknüpft. So führt die Systolenverlängerung pro Minute

zu einem höheren 'TTI' und damit zu einem höheren Sauerstoffverbrauch (41). Die Problematik des 'TTI' als bestimmende Größe für den Sauerstoffverbrauch ist jedoch in 4.5 besprochen worden.
Legt man demgegenüber die von Graham et al. 1968 (43) vorgeschlagene Aufteilung des O_2-Verbrauches in 5 beeinflußende Faktoren zugrunde, so findet man eine signifikante Korrelation der HF mit der Kontraktilität als O_2 bestimmende Größe (**13**). Über die Kontraktilitätsveränderung nimmt die HF somit auf den O_2-Verbrauch des Herzens Einfluß.

Die Herzfrequenz ist zum anderen mit dem Coronarfluß (CF) eng verknüpft. Da der Hauptteil des Coronarflußes während der Diastole fließt, wurde mit HF-Steigerung - und somit Diastolenverkürzung im Herzzyklus - eine Verringerung des CF erwartet. Demgegenüber fanden mehrere Autoren (54,9,13) einen CF-Anstieg. Der Sauerstoffbedarf spielt somit eine große Rolle für die Regulation des CF. Durch ihn wird der coronare Gefäßtonus beeinflußt. Indem die HF die Kontaktzeit zwischen Gewebe und CF verändert, wirkt sie sich über das daraus resultierende unterschiedliche Sauerstoffangebot am coronaren Gefäßbett auch auf den CF aus.
Die Einflüße der HF auf das Präparat sind also zu berücksichtigen. Daher sollte für ein stabiles Präparat eine konstante HF angestrebt werden. Nur dann sind an ihr zum Beispiel die Auswirkungen einer Änderung der Leistungsfähigkeit oder ein Temperatureffekt (siehe 4.11) ablesbar.
Weiterhin muß beachtet werden, daß auch Ratten mit unterschiedlichem Alter verschiedene HF-Raten aufweisen. Werkstein 1965 (102) und Adoph 1967 (1) haben dies beschrieben. Es hängt zum einen mit der Herzgröße zusammen (70), zum anderen mit der Ansprechbarkeit auf einzelne Hormone im Laufe des Heranwachsens. Aus diesem

Grunde ist es sinnvoll, für Versuche , bei denen auch die HF beobachtet werden soll, Tiere ähnlichen Alters zu wählen. Dies wurde in vorliegender Arbeit berücksichtigt. Die Tiere waren alle ca. 4 - 5 Monate alt.

4.9 Der Coronarfluß

Wie oben dargelegt, nimmt die Herzfrequenz Einfluß auf den Coronarfluß. Über drei Stunden Versuchsdauer wurde in vorliegenden Versuchen ein mittlerer HF-Rückgang bei allen drei Temperaturklassen gefunden. Demgegenüber fiel der CF jedoch nicht ab, wie es die Verknüpfung beider Größen erwarten ließe. Dies erklärt sich einerseits aus der Versuchsanordnung. Der CF wurde nicht durch Drainage des rechten Ventrikels gemessen, sondern, indem der Auswurf des rechten Ventrikels vom Herzen abtropfend aufgefangen wurde. Somit konnte aus etwaigen undichten Stellen des eingebundenen linken Ventrikels fälschlicherweise Lösung dem CF zulaufen. Dies macht die Quantität, aber auch die Qualität des CF für Abschätzungen zum Beispiel des Sauerstoffverbrauches problematisch. Es ist allerdings nicht in allen Versuchen diese Schwäche der Methodik zu erwarten . Somit wäre eine Konstanz des CF aus dem Zusammenwirken von HF-Abfall und zum Teil undichtem linken Ventrikel wahrscheinlich gewesen. Zudem beschreiben auch Opie et al. 1971 (68) für ein isoliertes, arbeitendes Rattenherzpräparat, das mit saliner Lösung perfundiert wurde, eine hämodynamische Verschlechterung verknüpft mit einer CF-Steigerung nach drei Stunden. Die feststellbare CF-Steigerung läßt somit den Einfluß einer anderen Größe vermuten. Es könnte zum Beispiel ein Sauerstoffmangel herrschen. Bekanntlich findet man in Präparaten mit salinem Perfusionsmedium einen deutlich erhöhten CF (67,31,7), der neben der geringeren Viskosität auch auf einen möglicherweise

intrazellulären Sauerstoffmangel zurückgeführt wird. Denn unter Hypoxie wird ein Abnehmen des coronaren Gefäßtonus beschrieben, mit daraus folgender Mehrperfusion der weitgestellten Gefäße.
Über den zugrundeliegenden Mechanismus herrscht noch Unklarheit. Krasney et al. 1978 (49) stellten nach Ausschalten der peripheren sinoaortalen Chemorezeptoren ein ähnliches Verhalten des Herzens auf die Hypoxie fest wie am intakten Herzen und folgerten daraus, daß eine Rezeptorzone im Zentralnervensystem für die vaskulären und hämodynamischen Reaktionen des Herzens verantwortlich ist.
Schrader et al. 1977 (91) fanden dagegen auch am isolierten Meerschweinchenherzen reaktive Gefäßerweiterung bei Hypoxie und Autoregulation (20). Aus feststellbaren erhöhten Adenosin-, Inosin- und Hypoxanthinspiegeln bei diesen Bedingungen schlossen sie, daß unter anderem diese Substanzen einen Einfluß auf die Gefäßweite am Herzen ausüben. Aus den gemessenen Daten vorliegender Versuche kann allerdings nicht abgelesen werden, welche der möglichen Faktoren die feststellbare CF-Steigerung über drei Stunden Versuchsdauer verursacht.

4.10 Andere Faktoren

Eine andere Ursache für das Insuffizientwerden des Präparates liegt möglicherweise an der Zusammensetzung der Zusatzstoffe im Perfusionsmedium. Monroe et al. 1966 (58) und Gamble 1975 (39) beschrieben übereinstimmend, daß ein isoliertes Herzpräparat, welches an den vollständigen Kreislauf eines anderen Tieres angeschlossen wurde (ISH) , weniger Insuffizienzerscheinungen aufweist als ein HLP oder ein isoliertes Präparat. Das Loslösen des isolierten

Herzpräparates aus dem unterstützenden Kreislauf des anderen Tieres ging sprunghaft mit einer Verschlechterung der hämodynamischen Funktion einher, trotz guter Oxygenierung des Blutes und ähnlicher Kreislaufbedingungen wie zuvor. Bei Rückanschluß an das unterstützende Tier kehrten die ursprünglichen Verhältnisse wieder. Das Fehlen kardiostimulierender Substanzen, wie zum Beispiel von Katecholaminen (58), oder aber die Auswirkung eines toxischen Abbauproduktes aus dem Herzmetabolismus, das im künstlichen Kreislauf nicht eliminiert wird, wurde als Erklärung dieses Phänomenes vermutet . Manche Autoren (2,76) postulieren als ursächlich für eine vermehrte Leistungsfähigkeit des Herzens im angeschlossenen Kreislauf herzwirksame Faktoren in Leber- und Milzvenenblut. Denn nach Einbringung von Leber- oder Milzvenenblut in das HLP wurde dort eine Blutdrucksteigerung um 75 - 90% festgestellt. Allerdings ist diese Reaktion nur in 50% der Fälle auslösbar gewesen. Zum anderen beobachteten sie ein Sinken des CF trotz erhöhter Herzarbeit bei Zugabe von Lebervenenblut zum HLP. Wurde ein Seitenanschluß aus isolierter Milz und Leber in das HLP eingebracht, erschien das Präparat besonders stabil. Diesen Reaktionen zufolge wurden Wirkfaktoren angenommen, die aus dem Leber- bzw. Milzvenenblut stammen und kardioprotektiv wirken sollen. Allerdings konnten diese Stoffe bislang nicht isoliert werden. Dennoch kann nicht ausgeschlossen werden, daß in dem künstlichen Kreislauf der Ausfall dieses, bislang fiktiven `Milz-Leberfaktores´zur Verschlechterung des Herzpräparates beiträgt.

Die Insuffizienz des Herzens ist anhand der Versuche in vorliegender Arbeit aufgezeigt worden. Die unphysiologischen Eigenschaften, die sich naturgemäß aus dem isolierten, künstlich perfundierten Präparat ergeben, werfen zusammengefaßt folgende Problematik auf :

a) trotz hohen Sauerstoffangebotes von außen ist möglicherweise der Sauerstoffbedarf der isolierten Herzen nicht vollständig gedeckt;

b) Glucose als alleiniges Substrat reicht nicht zur Deckung des oxydativen Metabolismus aus; endogene Phosphat- , Fett- und Glycogendepots werden vermutlich zur Energiebereitstellung abgebaut;

c) fehlende Elastizität der kapazitiven Gefäße durch den künstlichen Kreislauf sowie mögliche kardiodepressive Substanzen oder fehlende kardioprotektive Substanzen, die sich infolge des künstlichen Kreislaufes ergeben, können als zusätzliche Faktoren für die Insuffizienz der Herzen angesehen werden;

Ein Temperaturvergleich der Versuche war durchgeführt worden, um einen Hinweis auf die Ursache der Herzinsuffizienz zu erhalten.

4.11 Die Temperatur

Für den Ablauf von Reaktionsvorgängen spielt die Temperatur eine große Rolle. Der Sauerstoffverbrauch des Gewebes zum Beispiel ist in hohem Maße temperaturabhängig. Für den Bereich zwischen 20°C und 40°C gilt nach der van't Hoffschen Regel, daß jede Änderung der Körpertemperatur um 10°C eine gleichsinnige Veränderung des O_2-Verbrauches um den Faktor Q_{10}= 2-3 bedingt. Unter 20°C fanden Hannon et al. 1958 (44) an Homogenaten von Rattenherzen eine höhere Temperatur- Geschwindigkeits- Relation, die bei tiefen Temperaturen einen vermehrten O_2-Verbrauch ausmacht.

Daher wurden die Versuche der vorliegenden Arbeit in dem Temperaturbereich zwischen 40°C und 20°C gehalten.
Für die 29°C-Versuche gilt, - der Temperaturregel zufolge -, daß sie im Vergleich zu den 37°C-Versuchen ca. 2,5 -fach weniger O_2 benötigen.
Der Sauerstoffverbrauch ist ein guter Anzeiger für den Energieumsatz des Herzens , da es vor allem einen oxydativen Metabolismus betreibt. Erniedrigte Temperatur geht also auch mit geringerem Energieumsatz einher.
Es verändern sich auch die elektromechanischen Funktionen des Herzens. Die Herzfrequenz sinkt. Dies ist ein Ergebnis aus dem Zusammenwirken folgender Veränderungen an den Herzmuskel- und Schrittmacherzellen:
Das Ruhemembranpotential sinkt bei Temperaturerniedrigung, für das Aktionspotential verringert sich die Anstiegssteilheit und die Amplitude, während die Dauer zunimmt. Das Schrittmacherpotential sinkt , die Leitungsgeschwindigkeit sinkt. Einzig die Kontraktionskraft nimmt zu. Eine langsamere Frequenz bei relativ höherer Kontraktionskraft wird also bei Temperaturabfall erwartet.
Dies stimmt mit den Beobachtungen in dieser Arbeit überein. Die Herzfrequenz liegt im Mittel bei den 29°C-Versuchen signifikant niedriger als bei den 37°C-Versuchen.
Allerdings zeigt sich hierbei auch ein interessanter Unterschied zwischen Schrittmacherzellen und Arbeitsmyokard. Während sich die Kontraktilität im 33°C- und im 37°C - Kollektiv nach drei Stunden Versuchsdauer der 29°C-Versuchsgruppe angenähert hat, bleibt die HF-Differenz bis zum Endzeitpunkt der Versuche nahzu konstant.
Es scheinen die Schrittmacherzellen somit weniger empfindlich gegen äußere schädliche Einflüße zu sein.
Weiterhin verursacht eine niedrigere Temperatur infolge der geringeren Herzfrequenz und des niedrigeren Substratverbrauches , daß der Coronarfluß sinkt.

Dies wird ebenfalls an den geschilderten Versuchen deutlich. Die 29°C- Versuche besitzen im Mittel die niedrigsten CF-Werte.
Der Kontraktilitätsverlauf der Versuchskollektive bei den unterschiedlichen Temperaturen läßt am ehesten an einen Sauerstoff- oder Substratmangel des Systems denken. Denn ein besonders steiler Leistungsverlust wird für die höhere Temperatur angezeigt. Bei höherer Temperatur ist - wie oben gezeigt - der Energieumsatz auch höher. Der temperaturabhängige Leistungsverlust deutet somit darauf hin, daß die Energiebereitstellung behindert ist.
Auch bei den 29°C-Versuchen ist signifikant ein Kontraktilitätsverlust im Vergleich zu den Ausgangswerten feststellbar. Hier allerdings kann eine stabilere Phase zwischen 60 und 150 min Versuchsdauer festgestellt werden. Der Leistungsverlust der Herzen scheint also aus zwei Phasen zu bestehen. Einer anfänglichen, die auf einem niedrigeren Niveau nachläßt, und einer mit Verzögerung einsetzenden, die dann für die unaufhaltsame Verschlechterung der Herzen verantwortlich ist.
Es stellt sich die Frage, ob man diese Verschlechterung auf einen einzigen Faktor zurückführen kann, oder ob ein Zusammenwirken mehrerer Faktoren anzunehmen ist.
Wie zuvor dargelegt (4.1), verhalten sich die Steigungswerte von Geraden zwischen 0° und 90° bei kontinuierlichem Winkelzuwachs disproportional. Ein kontinuierlicher Kontraktilitätsabfall müßte sich somit als Hyperbel im Mittelwertkurvenverlauf über die Versuchszeit hin ausdrücken. Der tatsächlich festgestellte Verlauf zeigt jedoch sigmoiden Charakter . Insofern sind mehrere verschiedene Faktoren als ursächlich für die Herzverschlechterung anzunehmen.
Hypothetisch wäre an folgenden Ablauf zu denken:
Für den anfänglichen Bereich an einen Faktor, der sofort

zum Tragen gelangt, möglicherweise einen Sauerstoffmangel, der sich auf einem niedrigeren Kontraktilitätsniveau zurückbildet. Nach einer Stunde Versuchsdauer dann ein beginnender metabolischer Substratmangel, eventuell verknüpft mit toxischen Faktoren, die nicht eliminiert werden können. Dieser zweite Faktor würde die endgültige Insuffizienz des Präparates verursachen.

4.12 Die Stabilität

In der Literatur werden Modelle beschrieben für isolierte, arbeitende Kleinsäugerherzen, die im Gegensatz zu vorliegenden Versuchen kontraktile Stabilität zeigen (60,20,58,93). Soweit ersichtlich, wurden diese Präparate allerdings alle auf einem geringeren Arbeitsniveau betrieben. Sie wurden mit geringeren Aortendrucken belastet, zum Teil nur mit 60 mmHg (64,93), also in einem Bereich, für den Aussagen über die Kontraktilität mit Hilfe von dp/dt_{max} nicht mehr zulässig sind. Für diese Präparate kann eine Aussage hinsichtlich der Kontraktilität also strenggenommen nicht gemacht werden.

Außerdem gibt es auch in jenen Versuchsmodellen Anzeichen für einen Leistungsverlust: Bei Segel et al. (93) eine Herzauswurfverringerung, bei Monroe et al. (58) einen Anstieg des Coronarflußes, bei Neely et al. (64) eine Herzauswurfverringerung und einen O_2- Verbrauchsabfall, bei Bünger et al. (20) einen systolischen Ventrikeldruckabfall und leichten dp/dt_{max}-Abfall.

Eine genügende Stabilität zeigt vorliegendes Präparat mit seinem hohen Arbeitsniveau zwischen 60 und 150 min Versuchsdauer, wenn man eine unphysiologische Temperaturerniedrigung auf 29°C vornimmt.

Ansonsten wurde die spontane, zunehmende Insuffizienz des Präparates aufgezeigt. Dies steht in Einklang mit Versuchen am blutperfundierten Hunde-HLP von Reek 1979 (74), sowie an isolierten, arbeitenden Rattenherzen mit salinem Perfusionsmedium bei Opie et al. 1971 (68) und Suwita 1984 (99), sowie an blutperfundierten Katzenherzen bei Lorber 1953 (55).

5. Ausblick

Das Präparat zeigt in seiner vorliegenden Form genügende Stabilität zwischen 60 min und 150 min Versuchsdauer nur bei 29°C Temperatur.
Zur Verbesserung des Perfusionsmediums haben sich viele Autoren Gedanken gemacht (20,7,93). Es wäre Aufgabe, in zukünftigen Versuchen diese Perfusionsmedien zu testen, ob sie auch für das hier geforderte hohe Leistungsniveau der Herzen Vorteile bezüglich der Stabilität bieten.
Des weiteren wäre es wünschenswert, präparative Verbesserungen vorzunehmen, um die hier nur abschätzbaren Aussagen bzgl. des Coronarflußverhaltens und der arteriovenösen Sauerstoffspannung zu bestätigen. Damit könnten die Gedanken zur Insuffizienzentwicklung und deren Verhütung präziser gefaßt werden.

Ansonsten ist mit vorliegendem li.-Herz-Präparat die Möglichkeit gegeben, pharmakologische, biochemische und hämodynamische Versuche durchzuführen. Dabei ist das spontane Verhalten unter definierten Bedingungen für drei Stunden Versuchsdauer beschrieben worden und kann zum Vergleich herangezogen werden.

6. Zusammenfassung

Aus vorliegender Arbeit können folgende Aussagen zusammengefaßt werden :

1) Über drei Stunden fallen der in der Austreibungsphase gemessene Parameter Schlagvolumen und der in der Anspannungsphase gemessene Parameter dp/dt_{max} in gleicher Weise ab. Dabei ist es unwesentlich, ob die statischen, an einem Herzschlag gemessenen Größen oder die dynamischen Parameter - die Vordehnungsabhängigkeit dieser Größen - als Indikator herangezogen werden. Es besteht jeweils eine enge lineare Korrelation. Alle vier Indikatoren sind bei isolierten Rattenherzen zur Beurteilung der kontraktilen Stabilität brauchbar, und alle führen im wesentlichen zum gleichen Resultat.

2) Bei isolierten, arbeitenden Rattenherzen, die mit einer Glucose als Substrat enthaltenden salinen Lösung perfundiert werden, fällt die Inotropie sehr rasch ab. Die Parameter erreichen bei 37°C nach drei Stunden 25 - 30 % des Ausgangswertes, bei 33°C 45 - 50 % und bei 29°C 70 - 75 %. Eine stabile Phase kann allenfalls bei 29°C zwischen 60 min und 150 min Versuchsdauer festgestellt werden.

3) Als Ursache der rasch eintretenden Insuffizienz wird ein Zusammenwirken mehrerer Faktoren gesehen, wobei sicher ein Substratmangel eine Rolle spielt.

7. Literatur

1) ADOLPH, E.F.
Ranges of heart rates and their regulations at various ages (rat).
Am. J. of Physiol. 212 /3 595 - 602 (1967)

2) ALLELA, A.; BRAASCH, W.; MESSMANN, W.; SCHMIER, J.;
Beeinflussung der Spontaninsuffizienz des Herz-Lungen-Präparates durch Milz- und Lebervenenblut.
Pflüg. Arch. 271 1 - 3 (1960)

3) ANREP, G.V.
On the part played by the suprarenals in the normal vascular reactions of the body.
J. Physiol. 45 307- (1912)

4) ANREP, G.V.
Studies in Cardiovascular Regulation.(Lane Medical Lectures)
Stanford Univ. Publications 3 205- (1936)

5) ARNOLD, G.; KOSCHE, F.; MIESSNER, E.; NEITZERT, A.; LOCHNER, W.;
The importance of the perfusion pressure in the coronary arteries for the contractility and the oxygen consumption of the heart.
Pflüg. Arch. 299 339 - 356 (1968)

6) ARNOLD, G.; LOCHNER, W.;
Die Temperaturabhängigkeit des Sauerstoffverbrauches stillgestellter, künstlich perfundierter Warmblüterherzen zwischen 34°C und 4°C.
Pflüg. Arch. 284 169 -175 (1965)

7) AVOLIO, A.P.; SPAAN, J.A.S.; LAIRD, J.D.;
Plasma protein concentration and control of coronary vascular resistance in the isolated rat heart.
Am. J. of Physiol. 238 H471 - H480 (1980)

8) BARTELS, H.; WRBITZKY, R.;
Bestimmung des Co_2-Absorptionskoeffizienten zwischen 15°C und 38°C in Wasser und Plasma.
Pflüg. Arch. 271 162 - 168 (1960)

9) BERGLUND, K.; BORST, H.G.; DUFF, F.; SCHREINER, G.L.;
Effect of Heart Rate on Cardiac Work, Myocardial Oxygen Consumption and Coronary Blood Flow in the Dog.
Acta Physiol. Scand. 42 185 - 198 (1958)

10) BERGMANN, S.R.; CLARK, R.E.; SOBEL, B.E.;
An improved isolated heart preparation for external assessment of myocardial metabolism.
Am. J. of Physiol. 236 H644 - H651 (1979)

11) BLEEHEN, N.M.; FISHER, R.B.;
The action of insulin in the isolated rat heart.
J. Physiol. 123 260 - 276 (1954)

12) BLIX, M.;
Die Länge und Spannung des Muskels.
Skand. Arch. Physiol. 5 173- (1895)

13) BOERTH, R.C.; COVELL, J.W.;
Increased Myocardial Oxygen Consumption and Contractile State associated with Increased Heart Rate in Dogs.
Circ. Res. 24 725 - 734 (1969)

14) BONHOEFFER, K.; STANDFUSS, K.;
Bestimmung kleiner Sauerstoffverbrauchswerte des

hypothermen Hundeherzens mit Hilfe einer fortlaufenden Messung des Sauerstoffdruckes in einem hämoglobinfreien Coronarperfusat.
Verh. dtsch. Ges. Chirurgie 81.Tagung 703 - 707 (1964)

15) BRADLEY, R.D.;
Studies in Acute Heart Failure.
Arnold London (1977)

16) BRAUNWALD, E.; ROSS, J.;
Applicability of Starling's Law of the Heart to Man.
Circ. Res. 14/15 Suppl.II 169 - 178 (1964)

17) BRAUNWALD, E.;
Control of Myocardial Oxygen Consumption.
Am. J. Cardiol. 27 416 - 432 (1971)

18) BRETSCHNEIDER, H.J.; FRANK, A.; KANZOW, E.; BERNARD,U.;
Über den kritischen Wert und die physiologische Abhängigkeit der Sauerstoffsättigung des venösen Coronarblutes.
Pflüg. Arch. 264 399 - 405 (1957)

19) BRITMAN, N.A.; LEVINE, H.J:;
Contractile Element Work: A Major Determinant of Myocardial Oxygen Consumption.
J. of Clin. Invest. 43 /7 1397 - 1408 (1964)

20) BÜNGER, R.; HADDY, F.J.; QUERENGÄSSER, A.; GERLACH, E.;
An isolated Guinea Pig Heart Preparation with in vivo like Features.
Pflüg. Arch. 353 317 - 326 (1975)

21) BÜNGER, R.; GERLACH, E.;
Hemodynamic Parameters of a Working Isolated Guinea Pig

Heart as Influenced by Different Carbohydrates.
Pflüg. Arch. 359 R7 (1975)

22) BÜNGER, R.; SOMMER, O.; WALTER, G.; STIEGLER, H,; GERLACH, E.;
Functional and Metabolic Features of an Isolated Perfused Guinea Pig Heart Performing Pressure-Volume Work.
Pflüg. Arch. 380 259 - 266 (1979)

23) BÜNING, H,; TRINKLER, G.;
Nichtparametrische statistische Methoden.
Walter de Gruyter Berlin/New York (1978)

24) BUSSMANN, W.-D.; KRATZ, M.; KOBER, G.; KALTENBACH,M.;
Korrelation zwischen isovolumetrischen und auxotonischen Kontraktilitätsparametern in Ruhe- und Belastungsbedingungen.
Z. Kardiol. 70 884 - 888 (1981)

25) CHALLONER, D.; STEINBERG, D.;
Effect of the free fatty acid (EFA) concentration on $\dot{Q}_{O_2}$ of the perfused rat heart.
Clin. Res. 12 177 (1964)

26) COLEMAN, H.N.; SONNENBLICK, E.H.; BRAUNWALD, E.;
Myocardial oxygen consumption associated with external work: the Fenn effect.
Am. J. of Physiol. 217 291 - 296 (1969)

27) DALY I de BURGH; THORPE, W.V.;
An isolated mammalian heart preparation of performing work for prolonged periods.
J. Physiol. 79 199 - 217 (1933)

28) DHALLA, N.S.; NAIDU, K.J.R.; BHAGAT, B.; CRISTENSEN, K.;
Biochemical basis of heart function: 1. relation of catecholamine stores and contractile force in an isolated rat heart.
Cardiovasc. Res. 5 376 - 382 (1971)

29) DHALLA, N.S.; MATOUSHEK, R.F.; SUN, C.N.; OLSON,R.E.;
Metabolic, Ultrastructural, and Mechanical Changes in the Isolated Rat Heart perfused with Aerobic Medium in the Absence or Presence of Glucose.
Canad. J. Physiol. Pharmacol. 51 590 - 603 (1973)

30) DIEM, K.; LENTNER, C.;
Documenta Geigy : Wissenschaftliche Tabellen
J. R. Geigy AG Basel (1969)

31) EVANS, C.L.; MATSUOKA, Y.;
The effect of various mechanical conditions on the gaseous metabolism and efficiency of the mammalian heart.
J. Physiol. (London) 49 379 (1914)

32) FEINBERG, H.; KATZ, N.; BOYD, E.;
Determinants of coronary flow and myocardial oxygen consumption.
Am. J. of Physiol. 202 53 - 58 (1962)

33) FENN, W.O.;
A quantitative comparison between the energy liberated and the work performed by the isolated sartorius muscle of the frog.
J. Physiol. (London) 58 175 - 203 (1923)

34) FICK, A.;
Mechanische Arbeit und Wärmeentwicklung bei der Muskelthätigkeit.
Leipzig F.A. Brackhaus (1882)

35) FISHER, R.B.; WILLIAMSON, J.R.;
The effects of insulin, adrenaline, and nutients on the oxygen uptake of the perfused rat heart.
J. Physiol. 158 102 - 112 (1961)

36) FISHER, R.B.; WILLIAMSON, J.R.;
The oxygen uptake of the perfused rat heart.
J. Physiol. 158 86 - 101 (1961)

37) FURNIVAL, C.M.; LINDEN, R.J.; SNOW, H.M.;
Inotropic changes in the left ventricel:
The effect of changes in heart rate, aortic pressure.
J. Physiol. 211 359 - 387 (1970)

38) GALLAGHER, D.J.A.; GRIMWOOD, L.H.;
A simple electrical method for measuring systolic blood pressure in the intact rat.
J. Physiol. 121 163 - 166 (1953)

39) GAMBLE, W.J.; CONN, P.A.; EDALJI KUMAR, A.;
PLENGE, R.; MONROE, R.G.;
Myocardial oxygen consumption of blood-perfused, isolated, supported, rat heart.
Am. J. of Physiol. 219/3 604 - 612 (1970)

40) GAUER, O.; KRAMER, K.;
Zur Frage der oxydationssteigernden Wirkung des Adrenalin am Warmblüterherzen.
Pflüg. Arch. 242 328 - 343 (1939)

41) GAUER, O.; KRAMER, K.; JUNG, R.;
Physiologie des Menschen Band 3;
Herz und Kreislauf
Urban und Schwarzenberg München, Berlin, Wien (1972)

42) GOLLWITZER-MEIER, K.; KRAMER, K.; KRÜGER, E.;
Der Gaswechsel des suffizienten und insuffizienten Warmblüterherzens.
Pflüg. Arch. 237 68 - 92 (1936)

43) GRAHAM, T.P.; COVELL, J.W.; SONNENBLICK, E.H.;
Control of Myocardial Oxygen Consumption:
Relative Influence of Contractile State and Tension Developement.
J. Clin. Invest. 4 375 - 385 (1968)

44) HANNON, J.P.;
Effect of Temperature on the Heart Rate, Electrocardiogram and Certain Myocardial Oxydation of the Rat.
Circ. Res. 6 771 - 778 (1958)

45) HILL, A.V.;
The heat of shortening and the dynamic constants of muscle.
Proc. Roy. Soc. , London, Ser.B 126 136 - 195 (1938)

46) HOPPE, H.; MÜLLER, K.D.; SCHMIDT, H.D.;
The effect of heart rate changes on right and left ventricular dp/dt_{max} at different inotropic states.
A study on isolated canine hearts.
Pflüg. Arch. 359 R 24 (1975)

47) KHAN, M.L.; KAVALER, F.; FISHER, V.J.;
Frequency-force relationship of mammalian ventricular muscle in vivo and in vitro.
Am. J. of Physiol. 230 631 - 636 (1976)

48) KAVALER, F.; HARRIS, R.S.; LEE, R.J. FISHER, V.J.;
Frequency-force behaviour of in situ ventricular myocardium in the dog.
Cor. Res. 28 533 - 544 (1971)

49) KRASNEY, J.A.; KOEHLER, R.;
Influence of arterial hypoxia on cardiac and coronary dynamics in the conscious sinoaortic-denerved dog.
J. appl. Physiol. 43 (6) 1012 - 1018 (1978)

50) KREBS, H.A.; HENSELEIT, K.;
Untersuchungen über die Harnstoffbildung im Tierkörper.
Hoppe-Seyler´s Z. für physiol. Chemie 210
33 - 66 (1932)

51) KREBS, H.A.;
Body size and tissue respiration.
Biochim. biophys. Acta (Amst.) 4 249 (1950)

52) KREBS, H.A.; EGGLESTON, L.V.; d´ALESSANDRO, A.;
Biochem. J. 79 537 (1961)

53) LANGENDORFF, O.;
Untersuchungen am überlebenden Säugetierherzen.
Pflüg. Arch. 61 291 (1895)

54) LAURENT, D.; BOLE-WILLIAMS, C.; WILLIAMS, F.L.; KATZ, L.N.;
Effects of Heart Rate on Coronary Flow and Cardiac Oxygen Consumption.
Am. J. of Physiol. 185 355 - 364 (1956)

55) LORBER, V.;
Energy Metabolism of the Completely Isolated Mammalian Heart in Failure.
Cir. Res. 1 298 - 311 (1953)

56) Mc.MICHAEL, J.;
Dynamics of Heart Failure.
British. Med. J. 1952 II 525 - 529 (1952)

57) Mc.MICHAEL, J.;
Heart Failure.
British. Med. J. 1952 II 603 - 604 (1952)

58) MONROE, R.G.; LA FARGE, C.G.; GAMBLE, W.J.; HAMMOND, R.P.; GAMBOA, R.;
Left ventricular performance and blood catecholamine levels in the isolated heart.
Am. J. of Physiol. 211 1248 - 1254 (1966)

59) MONROE, R.G.; GAMBLE, W.J.; LA FARGE, C.G.; EDALJI KUMAR, A.; MANASEK, F.J.;
Left Ventricular Performance at High End-Diastolic Pressures in Isolated, Perfused Dog Hearts.
Circ. Res. 26 85 - 99 (1970)

60) MORGAN, H.E.; RANDLE, P.J.; REGEN, D.;
Regulation of glucose uptake by muscle. 3. The

effect of insulin, anoxia, salicylate and 2,4-dinitrophenol on membrane transport and intracellular phosphorylation of glucose in the isolated rat heart.
Biochem. J. 73 573 (1959)

61) MORGAN, H.E.; HENDERSON, M.J.; PARK, C.R.;
Regulation of Glucose Uptake in Muscle.
J. of Biochem. Chem. 236 /2 253 - 261 (1961)

62) MORGENSTERN, C.; ARNOLD, G,; HÖLJES, U.; LOCHNER, W.;
Die Druckanstiegsgeschwindigkeit im linken Ventrikel als Maß für die Kontraktilität unter verschiedenen hämodynamischen Bedingungen.
Pflüg. Arch. 315 173 - 186 (1970)

63) MÜLLER, E.R.;
Über die aerobe und anaerobe Stoffwechselkapazität des isolierten Warmblüterherzens.
Pflüg. Arch. 276 42 - 55 (1962)

64) NEELY, J.R.; LIEBERMEISTER, H.; BATTERSBY, E.J.; MORGAN, H.E.;
Effect of pressure developement on oxygen consumption by isolated rat heart
Am. J. of Physiol. 212 804 - 814 (1967)

65) NEELY, J.R.; LIEBERMEISTER, H.; MORGAN, H.E.;
Effect of pressure developement on membrane transport of glucose in isolated rat heart.
Am. J. of Physiol. 212 815 - 822 (1967)

66) NOBLE, M.I.M.; MILNE, E.N.C.; GOERKE, R.J.; CARLSSON, E.; DOMENECH, R.J,; SAUNDERS, K.B.; HOFFMAN, J.I.E.;
Left ventricular filling and diastolic pressure-

volume relations in the conscious dog.
Circ. Res. 24 269 - 283 (1969)

67) OPIE, L.H.;
Coronary flow rate and perfusion pressure as determinants of mechanical function and oxidative metabolism of isolated perfused rat heart.
J. Physiol. 180 529 - 541 (1965)

68) OPIE, L.H.; OWEN, P.; MANSFORD, K.R.L.;
Metabolic adjustments to acute heart work: observations in the isolated perfused rat heart.
Cardiovasc. Res. Suppl.I 87 - 95 (1971)

69) PARMLEY, W.W.; CHUCK, L.; YEATMAN, L.;
Comparative evaluation of the specificity and sensitivity of isometric indices of contractility.
Am. J. of Physiol. 228 506 - 510 (1975)

70) PFEFFER, M.A.; FROHLICH, E.D.;
Hemodynamic and Myocardial Function in Young and Old Normotensive and Spontaneously Hypertensive Rats.
Circ. Res. 32/33 Suppl.I I28 - I38 (1973)

71) PIDGEON, J.; MILLER, G.A.H.; NOBLE, M.I.M.;
PAPADOYANNIS, D.; SEED, W.A.;
The Relationship Between the Strength of the Human Beat and the Interval Between Beats.
Circulation 65 1404 - 1410 (1982)

72) POOL, P.E.; CHANDLER, B.M.; SHIRLY, C.SEAGREN;
SONNENBLICK, E.H.;
Mechanochemistry of Cardiac Muscle. II: The Isotonic

Contraction.
Circ. Res. 22 465 - 472 (1968)

73) RAFF, U.; STAUBER, W.; KISSLING, G.;
Die Aussagekraft verschiedener Kontraktilitätsindices beim Herzen in situ.
Basic. Res. Cardiol. 69 58 - 73 (1974)

74) REEK, S.;
Quantitative Veränderungen der Kontraktilität isolierter Herzen. Untersuchungen am HLP ausgewachsener Hunde und Welpen.
Dissertation an der FU-Berlin (1979)

75) REICHEL, H.;
The effect of isolation on myocardial properties.
Basic. Res. Cardiol. 71 1 - 16 (1976)

76) REIN, H.;
Über ein Regulationssystem `Milz- Leber´für den oxydativen Stoffwechsel der Körpergewebe und besonders des Herzens.
Naturwiss. 36 233 - 239 ; 260 - 268 (1949)

77) RHODE, E.;
Über den Einfluß der mechanischen Bedingungen auf die Tätigkeit und den Sauerstoffverbrauch der Warmblüterherzen.
Naunyn-Schmiedeber´s Arch. exp. Path. Pharm. 68
401 - (1912)

78) RICHTER, E.A.; GARETTO, L.P.; GOODMAN, M.N.;
Muscle Glucose Metabolism following Exercise in the Rat.
J. Clin. Invest. 69 785 - 793 (1982)

79) SARNOFF, S.J.; BERGLUNG, E.;
Ventricular Function. I.Starling's Law of the Heart Studied by Means of Simultaneous Right and Left Ventricular Function Curves in the Dog.
CIrculation IX 706 - 718 (1954)

80) SARNOFF, S.J.; BRAUNWALD, E.; WELCH, G.H.; CASE, R.B.; STAINSBY, W.N.; MACRUZ, R.;
Hemodynamic Determinants of Oxygen Consumption of the Heart. With Special Reference to the Tension-Time Index.
Am. J. of Physiol. 192 148 - 156 (1958)

81) SARNOFF, S.J.; CASE, R.B.; WELCH, G.H.; BRAUNWALD,E.; STAINSBY, W.N.;
Performance Characteristics and Oxygen Debt in a Nonfailing Metabolically Supported Heart Preparation.
Am. J. of Physiol. 192 141 - 147 (1958)

82) SARNOFF, S.J.; MITCHELL, J.H.; GILMORE, J.P.; REMENSNYDER, J.P.;
Homeometric Autoregulation in the Heart.
Circ. Res. 8 1077 - 1991 (1960)

83) SCHMIDT, H.D.; HOPPE, H.; SCHNEIDER, W.;
Usefulness of some pressure velocity parameters for evaluation of left ventricular contractility.
Verh. Deutsch. Ges. Kreislaufforschung 39
151 - 156 (1973)

84) SCHMIDT, H.D.; HOPPE, H,;
Influence of the Contractile State of the Heart on the Preload Dependence of the Maximal Rate of Intraventricular Pressure Rise dp/dt max.

Cardiology 63 112 - 125 (1978)

85) SCHMIDT, H.D.; HOPPE, H.;
Preload dependence of dp/dt max, V_{CE} max, and calculated V_{max} compared to the inotropic sensitivity of these indices of cardiac contractility.
Basic Res. Cardiol. 73 380 - 393 (1978)

86) SCHMIDT, H.D.; HOPPE, H.; MÜLLER, K.D.;
Effect of Changes in Cardiac Frequency on Left and Right Ventricular dp/dt max at Different Contractile States of the Myocardium.
Eur. J. Appl. Physiol. 42 183 - 198 (1979)

87) SCHMIDT, H.D.; HOPPE, H.; HEIDENREICH, L.;
Direct Effects of Dopamine, Orciprenaline and Norepinephrine on the Right and Left Ventricle of Isolated Canine Hearts.
Cardiology 64 133 - 148 (1979)

88) SCHMIDT, H.D.; JOTZO, E.R.; HOPPE, H.;
Inotropic Sensitivity of Muscle and Pump Parameters in Isolated Canine Hearts.
Dissertationsschrift an der FU-Berlin (1979)

89) SCHMIDT, R.F.; THEWS, G.;
Physiologie des Menschen.
Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York (1977)

90) SCHMIER, J.;
Gegenwärtiger Stand der experimentellen Arbeiten zum `Milz - Leber - Mechanismus´.
Habilitationsschrift Ruprecht-Karl Universität Heidelberg (1956)

91) SCHRADER, J.; HADDY, F.J.; GERLACH, E.;
Release of Adenosine, Inosine and Hypoxanthine from the Isolated Guinea Pig Heart during Hypoxia, Flow-Autoregulation and Reactive Hyperemia.
Pflüg. Arch. 369 1 - 6 (1977)

92) SCHULTZ, T.A.; LEWIS, S.B.; WESTBIE, D.K.;
WALLIN, J.D.; GERICH, J.E.;
Glucose delivery: a modulator of glucose uptake in contracting skeletal muscle.
Am. J. of Physiol. 233 E514 - E518 (1977)

93) SEGEL, L.D.; RENDIG, S.V.;
Isolated working rat heart perfusion with perfluorochemical emulsion Fluosol-43.
Am. J. of Physiol. 242 H485 - H489 (1982)

94) SONNENBLICK, E.H.;
Force-velocity relations in mammalian heart muscle.
Am. J. of Physiol. 202 931 - 939 (1962)

95) SONNENBLICK. E.H.; SPIRO, D.; SPOTNITZ, H.M.;
The ultrastructural basis of Starling's law of the heart. The role of the sarcomere in determining ventricular size and stroke volume.
Am. Heart J. 68 336 - 346 (1964)

96) SONNENBLICK, E.H.; ROSS, J.; COVELL, J.W.;
KAISER, G.A.; BRAUNWALD, E.;
Velocity of contractions as a determinant of myocardial oxygen consumption.
Am. J. of Physiol. 209 919 - 927 (1965)

97) STARLING, E.H.;
Das Gesetz der Herzarbeit.
Linacre - Vortrag aus dem Jahr 1915, Cambridge

Ernst Bircher Verlag Bern und Leipzig (1920)

98) STARLING, E.H.; VISCHER, M.B.;
The regulation of the energy output of the heart.
J. Physiol. (London) 62 243 (1927)

99) SUWITA, R.R.;
Die Langzeitstabilität isolierter, unterschiedlich belasteter, arbeitender Rattenherzen bei Zusatz von Pyruvat zum Perfusionsmedium.
Dissertationsschrift der FU-Berlin (1984)

100) VAN den BOS, G.C.; ELZINGA, G.; WESTERHOF, N.; NOBLE, M.I.M.;
Problems in the use of indices of myocardial contractility.
Cardiovasc. Res. 7 834 - 848 (1973)

101) VAN der VEEN, K.J.; WILLEBRANDS, A.F.;
Effect of frequency and Ca^{++}-concentration on oxygen consumption of the isolated rat heart.
Am. J. of Physiol. 212 1536 - 1540 (1967)

102) WEKSTEIN, D.R.;
Heart rate of the preweanling rat and its autonomic control.
Am. J. of Physiol. 208 1259 - 1262 (1965)

103) WHALEN, W.;
Some factors influencing O_2 consumption of isolated perfused heart muscle.
Am. J. of Physiol. 198 1153 - 1156 (1960)

104) WILLEBRANDS, A.F. VAN der VEEN, K.J.;
Influence of substrate on oxygen consumption of

isolated perfused rat heart.
Am. J. of Physiol. 212 1529 - 1535 (1967)

105) WILLIAMSON, J.R.;
Oxidative Metabolism in the Perfused Rat Heart.
Bioch. J. 80 S1 16P - 17P (1961)

106) WILLIAMSON, J.R.; KREBS, H.A.;
Acetoacetate as Fuel of Respiration in the Perfused Rat Heart.
Bioch. J. 80 540 - 547 (1961)

Danksagung

Die vorliegende Arbeit ist Teil einer Versuchsserie zur Bestimmung der Kontraktilität am Säugetierherzen.
Herrn Professor Dr. H.D. Schmidt möchte ich danken, daß ich im Rahmen dieser Versuchsserie mitarbeiten durfte; sein Rat und seine wohlwollende Unterstützung waren mir stets wertvolle Hilfe.
Herrn Dr. F. Baisch gilt mein Dank für seine wegbereitenden Arbeiten zur technischen Durchführung und rechnerischen Auswertung der Experimente.
Durch die tatkräftige Mithilfe von Frau Indira Roy zum präparativen Ablauf ist vorliegende Arbeit erheblich unterstützt worden.
Es war mir eine große Freude, bei dem herzlichen und hilfsbereiten Arbeitsklima im Labor von Herrn Professor Dr. H.D. Schmidt experimentieren zu dürfen.

Tabellarischer Lebenslauf

Claudia Weinsheimer, geb. Caspary

20.5.1958	Geburt in Mülheim an der Ruhr
1964-68	Besuch der Grundschule in St.Augustin
1968-73	Besuch des Rhein-Sieg-Gymnasiums St.Augustin
1973-76	Besuch der Deutschen Schule Rom mit abschliessendem Abitur
1976-78	Studium der Diplom-Biologie an der Westfälischen-Wilhelms-Universität Münster
1978-80	Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Freien Universität Berlin
1979	Physikum und Beginn der experimentellen Doktorarbeit am Physiologischen Institut der FU Berlin unter Prof.Dr. H.D. Schmidt zum Kontraktilitätsverhalten isolierter, arbeitender Rattenherzen bei drei verschiedenen Temperaturen
1980	Staatsexamen, erster Teil, Wechsel an die Ludwig-Maximilians-Universität München
1982	Medizinisches Staatsexamen, zweiter Teil, Beginn des Praktischen Jahres in der Pädiatrie der Poliklinik München
1983-84	Fortsetzung des Praktischen Jahres am Zentralklinikum Augsburg in den Fachgebieten Innére und Chirurgie
1984	Staatsexamen, dritter Teil mit Erwerb der Approbation
	Verheiratet mit Wolfram Weinsheimer, zwei Töchter, Julia und Charlotte Weinsheimer